



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 8, No. 1, Gennaio 2025.



Retinoidi orali: programma di prevenzione della gravidanza.

I retinoidi orali sono utilizzati per trattare varie forme gravi di acne, gravi eczemi cronici delle mani che non rispondono ai corticosteroidi, forme gravi di psoriasi e disturbi della cheratinizzazione.

I retinoidi orali acitretina, alitretinoina e isotretinoina sono altamente teratogeni e, pertanto, è in atto un programma di prevenzione della gravidanza (Pregnancy Prevention Programme, PPP).

Studi recenti condotti in diversi Paesi europei hanno rilevato un basso livello di aderenza alle misure del PPP e continuano a verificarsi gravidanze in donne esposte ai retinoidi orali.

Nel 2021, è stata condotta un'indagine per valutare la consapevolezza, la conoscenza delle Misure di Minimizzazione del Rischio (RMM) e l'aderenza al PPP da parte degli Operatori Sanitari e dei pazienti/caregivers. I risultati hanno mostrato che sia gli Operatori Sanitari sia i pazienti/caregivers erano consapevoli delle RMM del PPP, del fatto che i retinoidi siano teratogeni, che non debbano essere utilizzati durante la gravidanza e che siano necessari l'uso di contraccettivi e l'esecuzione di test di gravidanza regolari. Tuttavia, nonostante la consapevolezza, l'aderenza a queste misure di gestione del rischio non è stata adeguata, con differenze riscontrate tra i Paesi partecipanti. Non tutti gli Operatori Sanitari si sono adeguatamente attenuti all'esecuzione dei test di gravidanza sotto controllo medico e al garantire una contraccezione efficace, come richiesto dal PPP, durante il trattamento e dopo l'interruzione del trattamento, per la durata raccomandata.

Si ribadisce, pertanto, agli operatori sanitari che i retinoidi orali (acitretina, alitretinoina e isotretinoina) sono altamente teratogeni, sono strettamente controindicati nelle donne in gravidanza e devono essere utilizzati in conformità alle condizioni di un programma di prevenzione della gravidanza (PPP) per tutte le donne in età fertile.

Una donna è potenzialmente fertile se è una donna sessualmente matura che:

- 1) non ha avuto un'isterectomia o ooforectomia bilaterale
- 2) non è in post-menopausa naturale da un minimo di 24 mesi consecutivi (vale a dire, ha avuto mestruazioni in qualunque

In questo numero.

Retinoidi orali: prevenzione della gravidanza.	1
Metamizolo: rischio di agranulocitosi.	2
Medrossiprogesterone e meningioma.	2
Tiocolchicoside: rischio teratogeno.	2
Mysimba®: interazione con gli oppioidi.	3
Finasteride e dutasteride: ideazione suicidaria.	3
Oxbryta® (voxelotor): sospesa l'AIC.	3
<i>Tribulus terrestris</i> : servono evidenze.	4

momento nell'arco degli ultimi 24 mesi consecutivi).

Le donne in età fertile devono sottoporsi a test di gravidanza sotto controllo medico appena prima dell'inizio del trattamento, idealmente una volta al mese durante il trattamento e 1 mese dopo l'interruzione del trattamento con isotretinoina e alitretinoina. Per acitretina, dopo l'interruzione del trattamento, è necessario effettuare periodicamente un test di gravidanza sotto controllo medico con intervalli di 1-3 mesi per 3 anni.

Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace, senza interruzione, per almeno 1 mese prima di iniziare la terapia, durante l'intero trattamento e per 1 mese dopo l'interruzione del trattamento con isotretinoina e alitretinoina e per 3 anni dopo l'interruzione del trattamento con acitretina.

Queste raccomandazioni devono essere applicate a tutte le donne in età fertile, anche alle pazienti sessualmente inattive (a meno che, seguendo i criteri riportati nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nei materiali educazionali approvati da AIFA il 07/08/2018 e pubblicati sul Portale istituzionale di AIFA, il medico prescrittore ritenga che vi siano ragioni convincenti per affermare che non vi è alcun rischio di gravidanza) e a quelle con amenorrea.

Le donne che iniziano una gravidanza devono interrompere immediatamente l'assunzione di acitretina, alitretinoina o isotretinoina e consultare urgentemente un medico.

AIFA – Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2254729/2024_03_13_NII_retinoidi_IT.pdf

PER UN USO CONSAPEVOLE



RETINOIDI ORALI - PROGRAMMA DI PREVENZIONE DELLA GRAVIDANZA

Da questi link è possibile effettuare il download dei materiali Educazionali Ultimi Approvati:

[Checklist per il farmacista *](#)

[Materiale per il medico *](#)

[Materiale per la/il paziente - scheda promemoria *](#)

* INN (Denominazione Comune Internazionale): da sostituirsi con il nome del principio attivo

Materiale educativo approvato il 07/08/2018.

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.



Metamizolo: esiti gravi del rischio di agranulocitosi.

Il metamizolo è un derivato del pirazolone, appartenente al gruppo degli analgesici non oppioidi, con potenti proprietà analgesiche, antipiretiche e spasmolitiche, indicato per il trattamento di alcuni tipi di dolore e febbre.

L'agranulocitosi, che può portare a infezioni gravi o fatali, è un effetto collaterale noto dei medicinali contenenti metamizolo; essa comporta una diminuzione improvvisa e marcata del numero di granulociti (livelli di neutrofili inferiori a $500/\text{mcl} \equiv 0,5 \times 10^9/\text{l}$).

I pazienti trattati con medicinali contenenti metamizolo devono essere informati riguardo:

- ai sintomi precoci suggestivi di agranulocitosi, tra cui febbre, brividi, mal di gola e piaghe dolorose delle mucose, in particolare nella bocca, nel naso e nella gola o nelle regioni genitali o anali;
- alla necessità di mantenere alta l'attenzione su questi sintomi, poiché possono manifestarsi in qualsiasi momento durante il trattamento, anche poco dopo l'interruzione del trattamento;
- alla necessità di interrompere il trattamento e rivolgersi immediatamente al medico se sviluppano questi sintomi.

Se il metamizolo viene assunto per la febbre, alcuni sintomi di una agranulocitosi emergente possono passare inosservati. Inoltre, i sintomi possono essere mascherati nei pazienti in trattamento con una terapia antibiotica.

Se si sospetta agranulocitosi, deve essere eseguito immediatamente un emocromo completo, inclusa la formula leucocitaria e il trattamento deve essere interrotto in attesa dei risultati. Se



Medrossiprogesterone acetato e meningioma.

I medicinali a base di medrossiprogesterone acetato sono disponibili nell'Unione Europea sia in formulazioni iniettabili sia in preparati orali con indicazioni terapeutiche ginecologiche (comprese contraccezione ed endometriosi, attualmente non autorizzate in Italia) ed indicazioni terapeutiche oncologiche.

È stato evidenziato un aumento del rischio nello sviluppo di meningioma con l'utilizzo di dosi elevate di medrossiprogesterone acetato (tutte le formulazioni iniettabili e orali ≥ 100 mg), prevalentemente dopo un uso prolungato (alcuni anni).

Per l'indicazione contraccettiva o non oncologica: i medicinali contenenti alte dosi di medrossiprogesterone acetato sono controindicati nei pazienti con meningioma o con una storia clinica di meningioma; se viene diagnosticato un meningioma in pazienti trattati con dosi elevate di medrossiprogesterone acetato, il trattamento deve essere interrotto.

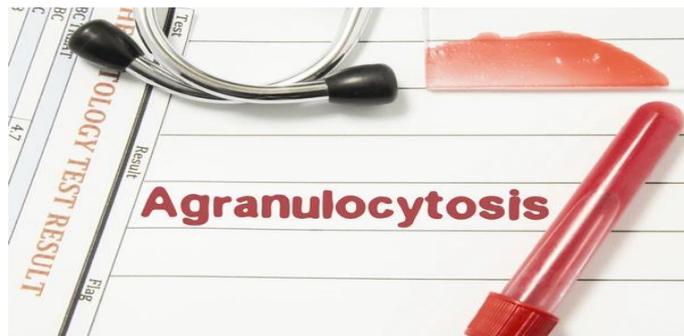
Per le indicazioni oncologiche: se viene diagnosticato un meningioma in pazienti trattati con alte dosi di medrossiprogesterone acetato, la necessità di continuare il trattamento deve essere attentamente riconsiderata, caso per caso, tenendo conto dei benefici e dei rischi per il paziente.

I pazienti trattati con dosi elevate di medrossiprogesterone acetato devono essere monitorati per segni e sintomi di meningioma in accordo alla pratica clinica.

Le raccomandazioni non si applicano alle formulazioni orali a basso dosaggio di medrossiprogesterone acetato.

AIFA – Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2254729/2024.10.10_NII_MEDROSSIPROGESTERONE_ACETATO_IT.pdf.



l'agranulocitosi viene confermata, il trattamento non deve essere reintrodotta.

Il monitoraggio di routine dell'emocromo nei pazienti trattati con medicinali contenenti metamizolo non è raccomandato. L'agranulocitosi indotta da metamizolo non è dose-dipendente e può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento, anche in pazienti che hanno utilizzato questi medicinali in precedenza senza complicazioni.

Il metamizolo è controindicato nei pazienti con un'anamnesi di agranulocitosi indotta da metamizolo (o da altri pirazoloni o pirazolidine), con compromissione della funzionalità del midollo osseo o con malattie del sistema emopoietico.

Comunicazione EMA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2254729/2024.12.09_NII_metamizolo_IT.pdf



Tiocolchicoside: attenzione al rischio teratogeno.

I risultati di studi preclinici hanno indicato un rischio di genotossicità legato al metabolita di tiocolchicoside ad uso sistemico (forme orali e intramuscolari). In particolare, negli studi preclinici è stato dimostrato che uno dei metaboliti di tiocolchicoside induce aneuploidia a livelli di concentrazione vicini a quelli osservati negli esseri umani a seguito dell'assunzione della dose orale massima raccomandata di 8 mg due volte al giorno.

L'aneuploidia (alterazione del numero dei cromosomi) è considerata un fattore di rischio di teratogenicità, tossicità embrio/fetale, aborto spontaneo e ridotta fertilità maschile ed un potenziale fattore di rischio tumorale. Il rischio è dose e tempo dipendente.

Per questa ragione, il medicinale è già controindicato in donne in età fertile che non adottano misure contraccettive, e in donne in gravidanza e in allattamento.

Ora la controindicazione è stata estesa a:

- uomini che non siano disposti ad utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per i 3 mesi successivi all'interruzione del trattamento, per evitare il concepimento ed eventuali conseguenti rischi per il feto;
- donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi efficaci

anche per 1 mese successivamente alla sospensione del trattamento, per evitare gravidanze ed eventuali conseguenti rischi per il feto.

Le dosi giornaliere massime raccomandate e la durata del trattamento sono: 16 mg al giorno fino a 7 giorni per via orale, 8 mg al giorno fino a 5 giorni per via intramuscolare.

AIFA – Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2254729/2024.10.28_NII_tiocolchicoside_IT.pdf.

**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. Fallo on-line sul portale AIFA.

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



Mysimba®: effetti indesiderati gravi per interazione con gli oppioidi.

Mysimba® è un medicinale a base di naltrexone e bupropione indicato, in aggiunta a una dieta ipocalorica e a un'augmentata attività fisica, per la gestione del peso in pazienti adulti obesi (con un indice di massa corporea - BMI - pari o superiore a 30) o in sovrappeso (con un BMI compreso tra 27 e 30) e in presenza di una o più complicazioni correlate al peso, quali diabete, dislipidemia o ipertensione.

Il naltrexone è un antagonista del recettore oppioide mu, impiegato come antidoto nel trattamento da avvelenamento ed overdose di oppioidi e per il trattamento della dipendenza da alcol; il bupropione è classificato come inibitore del reuptake della dopamina e della noradrenalina ed è utilizzato per il trattamento degli episodi di depressione maggiore.

In alcune segnalazioni di sospetta reazione avversa e in letteratura sono stati descritti effetti insufficienti degli oppioidi impiegati come parte dell'anestesia e dell'analgesia intra- o postoperatoria in pazienti trattati con Mysimba®.

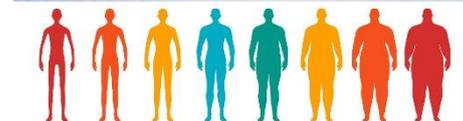
Dopo la somministrazione concomitante di

Mysimba® con medicinali serotoninergici (come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina - SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina - SNRI) e oppioidi, sono state osservate reazioni rare ma gravi e potenzialmente rischiose per la vita, quali convulsioni e sindrome serotoninergica.

Mysimba® non deve essere utilizzato in pazienti dipendenti da oppioidi, in pazienti trattati con agonisti degli oppioidi impiegati nella dipendenza da oppioidi (ad esempio metadone, buprenorfina) o in pazienti con astinenza acuta da oppioidi. Se si sospetta l'uso di oppioidi, è necessario eseguire un test per verificare che gli oppioidi siano stati eliminati dall'organismo prima dell'inizio del trattamento con Mysimba®.

I pazienti devono essere avvisati di non utilizzare oppioidi durante il trattamento con Mysimba®. Se è necessario l'utilizzo di oppioidi (ad esempio a causa di un intervento chirurgico programmato), Mysimba® deve essere sospeso almeno tre giorni prima di iniziare il trattamento con oppioidi.

In caso di intervento chirurgico di emergenza



in pazienti potenzialmente trattati con Mysimba®, vi è il rischio che gli effetti degli oppioidi possano essere ridotti.

Ogni confezione di Mysimba® includerà una carta per il paziente, che dovrà portare sempre con sé; la carta serve a ricordare al paziente di informare il medico, in caso di intervento chirurgico, della terapia in atto con Mysimba®.

European Medicines Agency:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2209305/2024.11.15_com-EMA_Mysimba_IT.pdf



Finasteride e dutasteride: ideazione suicidaria.

I medicinali contenenti finasteride (compresse da 1 mg o spray da applicare sulla pelle) sono autorizzati in vari Stati membri dell'UE per prevenire la caduta dei capelli e stimolarne la crescita, negli uomini di età compresa tra 18 e 41 anni con alopecia androgenetica in fase iniziale (perdita di capelli dovuta agli ormoni maschili). Inoltre, i medicinali contenenti finasteride (compresse da 5 mg) e dutasteride (capsule da 0,5 mg) sono autorizzati per trattare i sintomi dell'iperplasia prostatica benigna (IPB).

La finasteride e la dutasteride agiscono impedendo a un enzima chiamato 5-alfa reduttasi (5-AR) di trasformare il testosterone in 5-alfa-diidrotestosterone (DHT), che è coinvolto nella caduta dei capelli e nell'ingrossamento della prostata. Questo rallenta la perdita di capelli, ne stimola la crescita e riduce le dimensioni della prostata.

L'EMA ha avviato una revisione dei medicinali contenenti finasteride e dutasteride a seguito di preoccupazioni riguardanti l'ideazione suicidaria (pensieri suicidari) e i comportamenti suicidari.

I medicinali contenenti finasteride e dutasteride assunti per via orale presentano un rischio noto di effetti collaterali psichiatrici, inclusa la depressione. L'ideazione suicidaria è stata recentemente aggiunta come possibile effetto indesiderato con frequenza non nota nelle informazioni di prodotto di Propecia® e Proscar®, i primi due medicinali contenenti finasteride entrati in commercio.

Per minimizzare i rischi, gli operatori sanitari sono invitati a monitorare i pazienti per i sintomi psichiatrici e interrompere il trattamento se si verificano sintomi; ai pazienti deve essere raccomandato di consultare un medico se manifestano sintomi psichiatrici.

European Medicines Agency:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2209305/2024.10.04_com-EMA_finasteride-dutasteride_IT.pdf



Oxbryta® (voxelotor): sospesa l'AIC nell'Unione Europea.

Oxbryta® è autorizzato nella UE per il trattamento dell'anemia emolitica dovuta a malattia a cellule falciformi (SCD – Sickle Cell Disease) nei pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 12 anni, in monoterapia o in associazione a idrossicarbamide.

L'autorizzazione all'immissione in commercio di Oxbryta® nell'Unione europea è sospesa, come misura precauzionale, mentre è in corso la revisione dei benefici e dei rischi di Oxbryta®.

L'uso del farmaco è stato interrotto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio anche nelle sperimentazioni cliniche e nei programmi di accesso controllato al trattamento.

La sospensione è avvenuta in seguito ai dati emersi da sperimentazioni cliniche in corso, che hanno mostrato un maggior numero di decessi con Oxbryta® rispetto al placebo in uno studio e un numero totale di decessi superiore a quanto previsto in un altro studio. Due studi basati su registri mostrano, invece, un aumento delle crisi vaso-occlusive (VOC) in pazienti che hanno iniziato il trattamento.

Nessun nuovo paziente deve iniziare il trattamento con Oxbryta®.

I medici devono contattare i pazienti attualmente in terapia con Oxbryta® per interrompere il trattamento e illustrare loro le opzioni terapeutiche alternative.

I medici devono continuare a monitorare i pazienti per gli eventi avversi anche dopo l'interruzione del trattamento con Oxbryta® e garantire un follow-up appropriato, dal momento che non è possibile escludere complicanze quando si interrompe il trattamento improvvisamente; tuttavia, non sono state stabilite né l'efficacia né la dose adeguata per una interruzione graduale.

AIFA – Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2254729/2024.10.07_NII_Oxbryta-voxelotor_IT.pdf

Perché segnalare? Per contribuire a garantire la sicurezza dei medicinali.



Tribulus terrestris: servono evidenze su efficacia e sicurezza.

DESCRIZIONE. Il tribolo (*Tribulus terrestris*) è una pianta appartenente alla famiglia delle Zygophyllaceae, i cui frutti, foglie e radici vengono utilizzati per ottenere prodotti a uso medicinale. È diffusa in Europa, Asia, Africa ed Australia, nelle zone calde tropicali; si può trovare lungo i marciapiedi della città. Strisciante o poco alta, produce piccoli fiori gialli che diventano frutti spinosi. La fioritura avviene in tarda estate.

USI E INDICAZIONI. Il tribolo è una pianta erbacea comune, il cui utilizzo dal punto di vista medicinale si è sviluppato prevalentemente nella medicina cinese e ayurvedica.

Utilizzato tradizionalmente come diuretico, ma anche per problemi cardiaci e renali, attualmente è invece molto impiegato come tonico adattogeno e stimolante le prestazioni fisiche degli sportivi e sessuali degli uomini e delle donne in menopausa (1-2).

Le saponine steroidee (es. protodiscina) sono le sostanze più attive dal punto di vista biologico, con aumento della produzione endogena di alcuni ormoni sessuali, tra cui il testosterone, peraltro con evidenze deboli o dubbie circa l'efficacia ma anche la sicurezza - sono stati descritti casi di nefrotossicità (3-4).

Il *Tribulus terrestris* viene pubblicizzato in rete come "un potente afrodisiaco in grado di influire favorevolmente sulla sfera sessuale", o "come una pianta dalle proprietà tonico-energizzanti, anabolizzanti, stimolanti dell'attività sessuale e spermatiche"

EVIDENZE CLINICHE. In uno studio condotto vs. placebo su un gruppo di giovani volontari, sono stati rilevati i livelli serici di testosterone, androstenedione ed ormone luteinizzante dopo somministrazione di *Tribulus terrestris* alle dosi di 10 e 20 mg/kg. Dopo quattro settimane di trattamento, tali valori sono risultati simili a quelli dei non trattati (5).

Un altro studio condotto vs. placebo su 15 atleti, ha mostrato che l'assunzione per otto settimane di prodotti a base di tribulus (3,21 mg/kg) non determinava delle differenze significative tra gli assuntori ed i controlli sia della massa muscolare sia della resistenza alla fatica indotta dall'esercizio fisico (6).

SINERGIE E INTERAZIONI. Il tribolo potrebbe aumentare gli effetti di altri farmaci diuretici assunti; per effetto ACE-inibitore, potrebbe comportare sinergismo di effetti con farmaci antiipertensivi (7).

Sono stati descritti alcuni casi di trombosi dello stent a seguito di uso concomitante di clopidogrel e un prodotto a base di *Tribulus* (8).

In vitro, saponine e composti fenolici del *Tribulus terrestris* hanno dimostrato una debole attività inibitoria della P-glicoproteina 1 (glicoproteina di permeabilità, P-gp o Pgp).

È possibile una sinergia con antidolorifici, in modelli animali di neuropatia diabetica (9).

AVVERTENZE. Deve essere prestata cautela in pazienti con insufficienza renale e uomini con carcinoma prostatico.

Deve essere evitata l'assunzione di tribolo in



caso di ipersensibilità o allergie verso uno o più componenti e, comunque, in gravidanza e allattamento, età pediatrica e periodo post-operatorio.

L'Istituto Superiore di Sanità ha avviato uno studio al fine di acquisire dati attendibili sull'efficacia dell'integratore *Tribulus terrestris* e capirne il meccanismo d'azione ed eventuali effetti collaterali.

(1) Martimbianco ALC, et al. Rev Bras Ginecol Obstet. 2020;42(7):427-35.

(2) Qureshi A, et al. J Diet Suppl. 2004;11(1):64-79.

(3) Ryan M, et al. Clin Nephrol. 2015;83(3):177-83.

(4) Talasz AH, et al. Nephrol Dial Transplant. 2010;25(11):3792-3.

(5) Neychev VK, et al. J Ethnopharmacol. 2005;101:319-23.

(6) Antonio J, et al. Int. J Sport Nutr Exerc Metab. 2000;10:208-15.

(7) Vatankulu MA, et al. Turk Kardiyol Dern Ars. 2012;40(3):265-8.

(8) Sharifi AM, et al. Life Sci. 2003;73(23):2963-71.

(9) Ranjithkumar R, et al. Phytother Res. 2013;27(11):1646-57.

ASL VC

S.S.S. Risk Management
c.so M. Abbiate, 21
13100 VERCELLI

Telefono:

+39 0161 593120

Posta elettronica:

farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Locale di Farmacovigilanza:

dott. Roberto Corgnati

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

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



Per inviare on-line una segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaco o a vaccino:

<https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>



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 sottoposti a monitoraggio addizionale ▼;
- 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.

Il triangolo nero rovesciato è indice di sicurezza, il farmaco è più controllato!