

FOCUS

farmacovigilanza



► n. 92 GENNAIO – FEBBRAIO 2016 ◀

Sommario

Funzione e azioni del Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC).....	1
Contraccettivi e rischi teratogeni?	6
Insufficienza renale con gli inibitori di pompa.....	6
Cardiotossicità da trastuzumab	7
Il fluconazonolo per bocca mette a rischio la gravidanza.....	7
Farmacovigilanza e salute riproduttiva: il contributo italiano ai risultati del progetto EUROmedICAT.....	9
Camilla ha una taglia in più di reggiseno	11

Focus Farmacovigilanza Anno XXII - n. 92, gennaio-febbraio 2016
Periodico bimestrale Reg. Tribunale di Verona n. 1841 del 24/07/2009

Direttore responsabile: Giampaolo Velo (UNIVR, AOUI Verona)

Coordinatore scientifico: Mauro Venegoni (Centro FV Lombardia)
Coordinatore editoriale: Pietro Dri (Zadig)

Centri promotori e finanziatori dell'iniziativa:
Centro FV Emilia-Romagna, Centro FV Lombardia, Centro FV Veneto

Comitato di redazione
coordinatore: L. Magro³
C. Biagi¹, A. Cocci², A. Conforti³, R. Leone³, O. Leoni², U. Moretti³, D. Motola¹, E. Sapigni¹, R. Satolli⁶, M. Tuccori⁵, A. Vannacci⁴
¹ Centro FV Emilia-Romagna, ² Centro FV Lombardia, ³ Centro FV Veneto, ⁴ Università di Firenze, ⁵ Università di Pisa, ⁶ Zadig

Editore: Zadig, via Ampère 59, 20131 Milano
tel: 02 7526131; fax: 02 76113040; e-mail: segreteria@zadig.it
Sito internet: www.farmacovigilanza.eu
Segreteria di redazione: C. Acquani (Zadig)
Grafica: Tommaso Saita (Zadig)

Redazione
c/o Unità semplice organizzativa di Farmacologia, Reference Centre for Education and Communication within the WHO International Programme for Drug Monitoring, AOUI di Verona, Policlinico "G.B. Rossi", p.le L.A. Scuro 10, 37134 Verona
tel: 045 8027147 - 045 8124904; fax: 045 8027452 - 045 8124876
e-mail: focus.farmacovigilanza@ateneo.univr.it
sito: <http://www.farmacovigilanza.eu>

La riproduzione dei contenuti di FOCUS farmacovigilanza è consentita previa citazione della fonte e rispetto dell'integrità dei dati.

Focus farmacovigilanza indica i conflitti d'interesse (CDI) delle principali fonti di letteratura segnalate secondo questa legenda:

CDI □□□ assenza di conflitti d'interesse dichiarati

CDI ■□□ presenza di lievi conflitti d'interesse dichiarati

CDI ■■□ presenza di conflitti d'interesse dichiarati e/o fondi da aziende farmaceutiche

CDI ■■■ presenza di importanti conflitti d'interesse (per esempio firmatari dell'articolo dipendenti di aziende farmaceutiche)

CDI NS non specificati



Ai nostri lettori

Focus Farmacovigilanza prosegue nella sua evoluzione per rimanere al passo coi tempi. Come noteranno i lettori più affezionati è cambiata l'impaginazione. Non più le due colonne, non più una gabbia rigida in cui rinchiudere gli articoli, con la necessità spesso di tagliarli a misura con il rischio di tralasciare informazioni importanti, ma la libertà della singola colonna, più leggibile per chi non vuole stampare il pdf ma guardarselo direttamente online o dopo averlo scaricato.

L'innovazione non si ferma qui perché gli articoli di ogni numero verranno pubblicati via via, appena pronti, nella sezione "Ultime notizie" del sito, in modo che i tempi tra la scrittura, il lavoro di redazione e la lettura da parte vostra siano ridotti al minimo, per essere sempre aggiornati in tempo reale sui temi della farmacovigilanza.

E' con la speranza di avere fatto una cosa a voi gradita che auguriamo a tutti una buona lettura.

Giampaolo Velo, Mauro Venegoni, Pietro Dri

Funzione e azioni del Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Hervé Le Louët¹, Jean Michel Dogné²

¹ direttore del Dipartimento di Farmacovigilanza, Ospedale Henri Mondor, Parigi, presidente della International Society of Pharmacovigilance e membro PRAC

² direttore del Dipartimento di Farmacia, Università di Namur

Premessa

Nell'Unione Europea il carico di reazioni avverse da farmaco (ADR) è una delle preoccupazioni maggiori di salute pubblica, con il 5% di tutti i ricoveri ospedalieri dovuti a una ADR e il 5% di tutti i pazienti ospedalizzati che hanno una ADR. Le ADR sono oggi al quinto posto come causa di morte in ospedale con 197.000 morti all'anno e un costo di 79 miliardi di euro all'anno. Questi dati indicano che è necessario avere un solido sistema di valutazione del rischio, metodi scientifici rigorosi, risorse adeguate e leggi chiare.

La legislazione europea

La legislazione sulla farmacovigilanza entrata in vigore nel 2012 introduce nell'Unione Europea una gamma di nuovi compiti e sottolinea le responsabilità per gli enti regolatori e le aziende farmaceutiche. Ha inoltre implicazioni significative anche per i pazienti e per gli operatori sanitari. Le misure pratiche per facilitare la gestione della farmacovigilanza rispetto alla legislazione attuale sono disponibili nella linea guida sulle buone pratiche di farmacovigilanza (GVP).

La legislazione sulla farmacovigilanza mira a ridurre il numero di ADR nell'UE e si propone di raggiungere questo obiettivo attraverso:

- la raccolta di dati migliori sui farmaci e sulla loro sicurezza;
- una valutazione rapida e solida dei temi correlati alla sicurezza dei farmaci;
- un'azione regolatoria efficace per garantire un uso sicuro ed efficace dei farmaci;
- il coinvolgimento dei pazienti nelle attività di segnalazione e la loro partecipazione attiva;



- aumentati livelli di trasparenza e una migliore comunicazione.

La nuova legislazione ha conseguenze anche sulle aziende farmaceutiche che fanno richiesta di commercializzare i propri prodotti e mira a:

- rendere chiaro il loro ruolo e le loro responsabilità;
- ridurre al minimo la duplicazione degli sforzi;
- liberare risorse attraverso la razionalizzazione e semplificazione delle attività di report sulla sicurezza dei farmaci;
- stabilire un chiaro contesto per gli studi post autorizzazione.

L'agenzia europea per il farmaco (EMA), gli stati membri della UE e la Commissione Europea sono responsabili per l'implementazione e la messa in atto della gran parte della legislazione sulla farmacovigilanza. L'Agenzia gioca un ruolo chiave nel coordinare le attività riguardo all'autorizzazione e alla supervisione dei farmaci, incluse le attività di monitoraggio della sicurezza all'interno di questa rete.

L'EMA sta lavorando con molti portatori di interesse (i cosiddetti stakeholder) inclusa la Commissione Europea, le aziende farmaceutiche, le autorità regolatorie nazionali, i pazienti e gli operatori sanitari. L'Agenzia ha ora 7 comitati scientifici che svolgono le loro valutazioni scientifiche e la nuova legislazione è soprattutto centrata sulla Commissione di valutazione del rischio in farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC). Le altre commissioni sono:

- la Commissione per i farmaci a uso umano (CHMP)
- la Commissione per i farmaci a uso veterinario (CVMP)
- la Commissione per i farmaci orfani (COMP)
- la Commissione per i prodotti di erboristeria (HMPC)
- la Commissione per le terapie avanzate (CAT)
- la Commissione pediatrica (PDCO)

E' importante sapere che nell'Unione Europea i farmaci possono essere autorizzati attraverso l'UE grazie a due principali diverse procedure: la procedura centralizzata, la procedura decentralizzata e di mutuo riconoscimento.

La procedura centralizzata

L'EMA è responsabile della valutazione scientifica delle domande di autorizzazione centralizzata alla commercializzazione. La valutazione è fatta dal CHMP con input dal PRAC per gli aspetti di valutazione del rischio e dal CAT per i farmaci per terapie avanzate.

Una volta approvata dalla Commissione Europea, l'autorizzazione centralizzata alla commercializzazione è valida in tutta la UE. Questo consente alle aziende farmaceutiche di vendere i farmaci e di renderli disponibili ai pazienti e agli operatori sanitari attraverso la EEA. Tutti i farmaci a uso umano ottenuti con le biotecnologie o con altri processi high tech devono essere valutati dall'Agenzia con una procedura centralizzata. Lo stesso accade per tutti i farmaci avanzati e per i prodotti medicinali che contengono nuovi principi attivi mirati al trattamento di HIV/AIDS, cancro, diabete, malattie neurodegenerative, malattie autoimmuni e altri disturbi immunitari e malattie virali, così come per i farmaci cosiddetti orfani volti al trattamento delle malattie rare.

La procedura decentralizzata e di mutuo riconoscimento

La procedura di mutuo riconoscimento (MRP) è una strada per l'autorizzazione europea che porta a un mutuo riconoscimento di un prodotto. Viene usata quando un farmaco è già autorizzato su base nazionale in almeno uno degli stati membri della UE e l'azienda farmaceutica vuole ottenerne l'autorizzazione alla commercializzazione in almeno un altro degli stati membri.



La procedura decentralizzata (DCP) è una strada per l'autorizzazione europea che porta al mutuo riconoscimento dei prodotti. La differenza tra MRP e DCP è che per usare la procedura di mutuo riconoscimento occorre che il prodotto sia già stato autorizzato in almeno uno stato membro. La DCP invece può essere usata se il prodotto non è ancora stato autorizzato in alcuno stato membro e non si vuole ricorrere alla procedura centralizzata.

Le attività del PRAC

Il suo ruolo

Il PRAC è responsabile della valutazione di tutti gli aspetti riguardanti la gestione del rischio dei farmaci per uso umano. Questi includono il riconoscimento, la valutazione, la riduzione e la comunicazione riguardo al rischio di reazioni avverse, tenendo presente l'effetto terapeutico dei farmaci. Il Comitato ha anche la responsabilità per il disegno e la valutazione degli studi di sicurezza post autorizzazione e un'attività di audit sulla farmacovigilanza.

La principale responsabilità del PRAC è preparare le raccomandazioni su ogni problema legato alle attività di farmacovigilanza dei farmaci a uso umano e sui sistemi di gestione del rischio, incluso il monitoraggio dell'efficienza dei sistemi stessi.

Secondo la procedura di registrazione, il PRAC di solito fornisce queste raccomandazioni al CHMP, al Coordinamento per la procedura del mutuo riconoscimento e decentralizzata per i farmaci a uso umano (CMDh), alla segreteria dell'EMA, all'amministrazione e alla Commissione Europea a seconda dei casi.

Il PRAC può essere coinvolto in diverse procedure:

- Valutazione delle segnalazioni riguardo a farmaci commercializzati nell'UE. Il Report del Council for International Organisations of Medical Sciences Working group VIII Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance definisce un segnale come “un'informazione che arriva da una o più fonti (incluse osservazioni ed esperimenti) che suggerisce una nuova potenziale associazione causale o un nuovo aspetto di un'associazione già nota tra un intervento e un evento o una serie di eventi correlati - sia avversi, sia benefici - che è giudicata avere una probabilità sufficiente per giustificare un'azione di verifica”.
- Rinvio (referral), che è una procedura usata per risolvere problemi come le preoccupazioni riguardo alla sicurezza o al rapporto benefici-rischi di un farmaco o di una classe di farmaci. In un rinvio, all'Agenzia viene richiesto di condurre, a nome dell'UE, una valutazione scientifica di un farmaco o di una classe di farmaci. Ci sono varie ragioni per cui può essere fatto un rinvio, che vanno dalle preoccupazioni sulla sicurezza di una classe di farmaci al disaccordo tra gli stati membri sull'uso di un farmaco. Alla fine del rinvio, il Comitato produce una raccomandazione e la Commissione Europea invia una decisione a tutti gli stati membri riguardo alle misure da prendere per implementare la raccomandazione del PRAC.

Il farmaco o la classe di farmaci è rinviata al PRAC così che il Comitato possa fare una raccomandazione per una posizione armonica nei vari paesi della UE.

- Valutazione dei piani di gestione del rischio (RMP) dei farmaci. Un RMP è una descrizione dettagliata delle attività e degli interventi previsti per identificare, caratterizzare e prevenire o ridurre al minimo i rischi legati ai farmaci. Nell'UE le aziende devono sottoporre un RMP all'EMA al momento della richiesta di una autorizzazione alla commercializzazione. Per i farmaci che non hanno un RMP è probabile che l'RMP venga richiesto in occasione di ogni richiesta di cambiamento significativo dell'autorizzazione alla commercializzazione.



- Valutazione dei protocolli degli studi osservazionali di sicurezza e report degli studi.
- Valutazione dello PSUR (il report periodico di aggiornamento sulla sicurezza) nel quale almeno una delle autorizzazioni alla commercializzazione è stata data con la procedura centralizzata. Gli PSUR sono documenti di farmacovigilanza che mirano a fornire una valutazione, da parte dell'azienda farmaceutica che ha ottenuto l'autorizzazione alla commercializzazione, del rapporto rischio-beneficio di un farmaco da sottoporre a tempi definiti all'EMA nella fase di post commercializzazione.
- Definizione di una lista di EU Reference Dates (EURD) e della frequenza di presentazione degli PSUR.
- Ispezioni

Composizione e incontri

I membri del PRAC sono nominati dagli stati membri della UE, in accordo con il Management Board dell'EMA. Sono scelti in base ai loro titoli e all'esperienza riguardo alla farmacovigilanza e alla valutazione del rischio dei farmaci a uso umano.

Il PRAC è composto da:

- un presidente e un vicepresidente, eletti dai membri del PRAC;
- un membro e un sostituto nominato da ciascuno dei 28 stati membri dell'UE;
- un membro e un sostituto nominato dall'Islanda e dalla Norvegia;
- 6 esperti scientifici indipendenti nominati dalla Commissione Europea;
- un membro e un sostituto nominato dalla Commissione Europea dopo consultazione con il Parlamento Europeo per rappresentare gli operatori sanitari;
- un membro e un sostituto nominato dalla Commissione Europea dopo consultazione con il Parlamento Europeo per rappresentare le organizzazioni di malati.

Il PRAC si riunisce una volta al mese e gli incontri non sono pubblici. Comunque, l'EMA pubblica l'agenda degli incontri e i resoconti sul proprio sito Internet. Dopo ogni incontro del PRAC, l'Agenzia pubblica una tabella che indica le decisioni principali prese durante l'incontro.

Attività

Durante il suo primo periodo di attività da luglio 2012 a dicembre 2014, il PRAC ha tenuto 26 incontri nei quali:

- sono stati discussi più di 300 possibili segnali, 193 dei quali erano reali. Ciò ha consentito un riconoscimento più rapido e una migliore gestione delle novità o dei cambiamenti nella sicurezza dei farmaci;
- sono stati rivisti 600 piani di gestione del rischio (RMP), offrendo supporto alla protezione e all'innovazione;
- sono stati rivisti 1.000 PSUR, consentendo una integrazione dei rischi e dei benefici e la richiesta di modifiche delle schede di prodotto (impatto più rapido);
- sono stati studiati 150 protocolli PASS, che sono stati meglio pianificati e valutati;
- si è discusso di 31 rinvii sulla sicurezza, con importanti valutazioni per consentire le modifiche delle informazioni per un uso più efficace e sicuro dei farmaci.

Si sono raggiunti importanti miglioramenti nel campo degli errori nella terapia farmacologica, con la adozione nel 2015 di linee guida di buona pratica, nella trasparenza dei processi interni del Comitato, nei dati sugli effetti avversi, nelle sintesi dei piani di gestione del rischio e nella conclusioni di valutazione degli PSUR.



Conclusioni

Siamo passati da una situazione con un monitoraggio di tipo reattivo, di sottoutilizzo dei dati strutturati raccolti, di sovrapposizione di ruoli e responsabilità, di duplicazione di sforzi nell'uso efficiente delle risorse, di esclusione dei pazienti dalle attività di monitoraggio, di bassi livelli di trasparenza a una situazione in cui c'è il monitoraggio proattivo, il riconoscimento più veloce di situazioni a rischio, una più rapida comunicazione del pericolo ai cittadini, un'aumentata trasparenza, un coinvolgimento degli stakeholder, un miglioramento dei processi e una semplificazione.

Gli ultimi 3 anni hanno rappresentato un grande progresso nel realizzare il potenziale della legislazione UE sulla farmacovigilanza e il ruolo del PRAC.

L'esperienza ha dimostrato che ci sono aree nelle quali occorre un approccio più deciso, più chiaro o semplificato e queste saranno la base per lo sviluppo di un piano di lavoro per il 2016 con un'attenzione particolare alle evidenze migliori e alle nuove metodologie.



Contraccettivi e rischi teratogeni?

Uno studio prospettico di coorte danese¹ esclude che l'assunzione di contraccettivi orali in coincidenza del concepimento o nel periodo immediatamente successivo abbia effetti teratogeni. I ricercatori hanno incrociato i dati del Medical Birth Register (anni 1997-2001, 880.694 nati vivi) e del Danish National Prescription Register, assumendo che l'esposizione ai contraccettivi (codice ATC G03A comprendente contraccettivi estroprogestinici o solo progestinici per bocca e contraccezione d'emergenza) coincidesse con la prescrizione più vicina alla data del concepimento.

Il 69% delle madri (n=611.007) aveva fatto uso di contraccettivi orali, ma solo l'8% (n=74.542) nei trimestre precedente al concepimento (esposizione recente) e l'1% (n=11.182) successivamente a esso.

L'esito primario, la prevalenza di anomalie congenite maggiori nel feto secondo i criteri classificativi dell'European Surveillance of Congenital Anomalie, si è verificata nel 5% dei neonati (n=22 013). Tale prevalenza è risultata simile nelle donne mai esposte ai contraccettivi (25,1 per 1.000 nascite), nelle donne esposte più di 3 mesi prima del concepimento (gruppo di controllo, 25,1 per 1.000 nascite), nelle donne con esposizione recente (24,9 per 1.000 nascite) e in quelle esposte con gravidanza già in corso (24,8 per 1.000 nascite). Ciò corrisponde a una stima del rischio nulla sia per l'uso recente (odds ratio 0,98, limiti di confidenza al 95% da 0,93 a 1,03) sia per l'uso in gravidanza già iniziata (odds ratio 0,95, limiti di confidenza al 95% da 0,84 a 1,08).

Non è stato osservato un aumento del rischio neppure analizzando le diverse categorie di anomalie congenite.

Pur ammettendo alcuni limiti metodologici (la stima a posteriori dell'esposizione, la rarità degli eventi ai fini dell'affidabilità dell'analisi statistica, la mancanza di informazioni sulla profilassi con folati) gli autori si sentono di escludere una relazione tra assunzione di contraccettivi orali e anomalie congenite.

1. Charlton B, Molgaard-Nielsen D, et al. Maternal use of oral contraceptives and risk of birth defects in Denmark: prospective, nationwide cohort study. *Brit Med J* 2016;352:h6712. **CDI** □□□

Insufficienza renale con gli inibitori di pompa

Un'indagine statunitense,¹ coordinata dalla Johns Hopkins University di Baltimora, suggerisce che l'impiego di inibitori di pompa protonica si associ al rischio di insufficienza renale cronica.

I ricercatori hanno fatto riferimento a due ampie coorti rappresentate dai 10.482 partecipanti allo studio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities, follow up mediano 13,9 anni, 3,1% dei partecipanti in trattamento con gli inibitori di pompa in partenza) e dai 248.751 assistiti dal Geisinger Health System della Pennsylvania (follow up mediano 6,2 anni, 6,8% dei partecipanti in trattamento in partenza) e hanno escluso dall'analisi i soggetti con velocità di filtrazione glomerulare corretta (eGFR) <60 ml/min per 1,73 m² o non determinabile.

Nello studio ARIC il tasso di insufficienza renale cronica è risultato pari a 14,2 per 1.000 anni-persona in chi usava il farmaco e di 10,7 per 1.000 anni-persona in chi non ne faceva uso (hazard ratio 1,5, limiti di confidenza al 95% da 1,14 a 1,96); nella casistica Geisinger Health il tasso di insufficienza renale cronica è risultato pari a 20,1 e 18,3 anni-persona, rispettivamente (hazard ratio 1,17, limiti di confidenza al 95% da 1,12 a 1,23).

Il significativo aumento del rischio si confermava anche tenendo conto della crescente prescrizione nel corso degli anni degli inibitori di pompa protonica (studio ARIC hazard ratio 1,35, limiti di



confidenza al 95% da 1,17 a 1,55; casistica del Geisinger Health System hazard ratio 1,24, limiti di confidenza al 95% da 1,2 a 1,28).

La differenza assoluta del rischio a 10 anni è risultata del 3,3% e del 1,7% nelle due coorti.

Gli inibitori di pompa protonica erano già stati individuati come potenzialmente nefrotossici, in quanto associati a casi di nefrite interstiziale acuta. Questo studio evidenzia il rischio di insufficienza renale cronica, di particolare rilevanza dato l'ampio uso di questa classe di farmaci. Tanto che gli autori suggeriscono un nesso di causalità con l'incremento della prevalenza di insufficienza renale cronica, rapido e più marcato di quanto atteso in base all'epidemiologia del diabete mellito e dell'ipertensione arteriosa.

1. Lazarus B, Chen Y, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2016;DOI:10.1001/jamainternmed.2015.7193 **CDI** □□□

Cardiotossicità da trastuzumab

Uno studio retrospettivo canadese¹ ha individuato un aumento del rischio di scompenso cardiaco riconducibile al trattamento con trastuzumab.

Delle 19.074 pazienti iscritte nell'Ontario Cancer Registry con diagnosi di cancro della mammella formulata nel periodo 2003-2009, il 17,7% aveva ricevuto il trastuzumab in chemioterapia adiuvante e l'84,9% era stato esposto ad antracicline.

A 5 anni l'incidenza di scompenso cardiaco era maggiore nelle donne trattate anche con il trastuzumab rispetto a quelle con la sola chemioterapia tradizionale (5,2% rispetto a 2,5%, $p < 0,001$). Peraltro, dopo aggiustamento per i fattori di confondimento, l'aumento del rischio risultava concentrato nel primo anno e mezzo dopo il trattamento (hazard ratio 5,77, limiti di confidenza al 95% da 4,38 a 7,62, $p < 0,001$) e si annullava successivamente (hazard ratio 0,87, limiti di confidenza al 95% da 0,57 a 1,33).

L'effetto di trastuzumab infine non era sinergico con quello delle antracicline (chemioterapici con cardiotossicità ampiamente dimostrata) né prima né dopo il periodo critico iniziale.

Questa segnalazione di un possibile danno miocardico da trastuzumab favorente l'instaurarsi di uno scompenso merita ulteriori approfondimenti e richiede un controllo attento delle pazienti a medio termine dopo la terapia adiuvante.

1. Goldhar H, Yan A, et al. The temporal risk of heart failure associated with adjuvant trastuzumab in breast cancer patients: a population study. *J Natl Cancer Inst* 2016;DOI: 10.1093/jnci/djv301 **CDI** □□□

Il fluconazonolo per bocca mette a rischio la gravidanza

Uno studio danese su scala nazionale¹ (periodo esaminato 1997-2013, coorte di 1.405.663 donne gravide) mostra che l'esposizione a fluconazolo per bocca si associa a esiti sfavorevoli per un'eventuale gravidanza.

Il disegno caso-controllo ha appaiato, stratificando per l'età materna, l'anno di gravidanza e l'età gestazionale al momento del trattamento, 3.315 donne che avevano assunto l'antimicotico per via orale tra la settima e la ventiduesima settimana di gestazione e 13.246 donne gravide senza alcuna esposizione al farmaco, individuando un aumento significativo del rischio di aborto spontaneo (hazard ratio 1,48, limiti di confidenza al 95% da 1,23 a 1,77).

Inoltre il rischio di aborto spontaneo era significativamente superiore con la somministrazione per bocca di fluconazolo che con un antimicotico azolico per via topica (hazard ratio 1,62, limiti di



confidenza al 95% da 1,26 a 2,07). Per quanto riguarda la natimortalità questa era pure maggiore nelle donne rispetto a quelle di controllo, ma la differenza non raggiungeva la significatività statistica.

Durante la gravidanza, l'insorgenza di una candidosi vaginale è tutt'altro che rara e gli antimicotici azolici (in genere per via topica, per bocca nei casi gravi o recidivanti) rappresentano il trattamento elettivo. I risultati di questo ampio studio controindicano la somministrazione di fluconazolo per bocca dato l'aumento del rischio di aborto spontaneo e l'incertezza relativa al rischio di morte in utero.

1. Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, et al. Association between use of oral fluconazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth. *JAMA* 2016;315:58-67. **CDI** □□□



Rubrica Farmaci e Gravidanza

a cura di **Renata Bortolus**, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona e **Marco Tuccori**, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Centro Regionale Toscano di Farmacovigilanza

Farmacovigilanza e salute riproduttiva: il contributo italiano ai risultati del progetto EUROmediCAT

EUROmediCAT - "Safety of medication use in pregnancy", progetto del VII programma quadro per la ricerca e lo sviluppo tecnologico dell'Unione Europea nel periodo 2011-2015, ha sperimentato l'integrazione di registri "tradizionali" per la segnalazione delle anomalie congenite con altri database sanitari esistenti per sviluppare e valutare un sistema di sorveglianza sulla sicurezza dei farmaci in gravidanza. Al progetto hanno partecipato 9 partner europei tra cui, come partner italiano, l'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa.¹

Sono stati utilizzati i dati di 15 registri delle anomalie congenite dello *European network for surveillance of congenital anomalies* (EUROCAT), relativi a 13 paesi, e di 7 database sanitari con informazioni sulle prescrizioni farmaceutiche, relativi a 5 paesi. Nel database centrale erano inclusi circa 160.000 nati vivi e nati morti con anomalie congenite e interruzioni di gravidanza per anomalie fetali, con oltre 36.000 esposizioni a farmaci, relativi a una popolazione di 7,2 milioni di nascite nel periodo 1995-2012. I database sanitari incrociati con i registri delle anomalie congenite si riferivano al periodo 2004-2010.² Sono stati eseguiti studi caso-controllo e studi di coorte sui rischi di anomalie congenite. E' stata anche analizzata l'esposizione a quattro specifiche classi di farmaci: antidepressivi serotoninergici (SSRI), antiepilettici, antidiabetici e antiasmatici.

I risultati relativi all'uso di SSRI mostrano importanti differenze di trattamento. Si osserva ovunque una riduzione nell'uso a partire dal trimestre precedente la gravidanza, anche se l'uso generale di SSRI è in aumento dal 2004 ed è molto più alto nel Regno Unito. Le donne italiane sono quelle che assumono meno antidepressivi in gravidanza, con valori percentuali pari a 1,6 in Toscana e 1,2 in Emilia-Romagna.³ La revisione della letteratura scientifica ha evidenziato 16 segnali di anomalie congenite specifiche associate all'impiego di SSRI, tra cui difetti cardiaci congeniti, alcuni dei quali sono stati confermati dagli studi caso-controllo e di coorte.

Anche per gli antiepilettici emergono notevoli differenze di uso tra i vari paesi, anche se per tutti risulta una riduzione di uso durante la gravidanza rispetto ai 6 mesi precedenti. Anche l'utilizzo di antiepilettici di nuova generazione rispetto a quelli di vecchia generazione, associati a un rischio di anomalie congenite da 2 a 3 volte superiore rispetto alla popolazione generale, è differente nei vari paesi europei. In gravidanza si registrano 56 prescrizioni su 10.000 donne in Toscana e 44 su 10.000 in Emilia-Romagna, rispetto al valore medio europeo di 51 su 10.000. La percentuale di prescrizioni interrotte durante la gravidanza, anziché prima della gravidanza, e le basse percentuali di prescrizione di acido folico durante il periodo periconcezionale suggeriscono una quota elevata di gravidanze non programmate oppure una assistenza preconcezionale (comprensiva della scelta ottimale del farmaco) non ancora adeguata per molte donne.⁴

Le prescrizioni di antidiabetici, sia insuline sia antidiabetici orali, sono aumentate dal 2004 e l'uso degli analoghi dell'insulina ha superato quello delle insuline umane. Colpisce la notevole differenza tra le prescrizioni di insulina durante il terzo trimestre di gravidanza in Toscana (2,2%) rispetto all'Emilia-Romagna (0,8%) e alle altre regioni in studio, dovuta presumibilmente alla



diversa politica di screening del diabete gestazionale adottata nel periodo di studio: in Toscana lo screening gratuito veniva offerto a tutte le donne, mentre in Emilia-Romagna, come nel resto d'Europa, solo alle donne a rischio. Dalla revisione della letteratura scientifica non sono emerse evidenze di teratogenicità per gli analoghi dell'insulina. Anche lo studio di coorte effettuato ha confermato la mancanza di aumento del rischio di anomalie congenite con l'uso degli analoghi rispetto all'insulina umana.

Per gli antiasmatici l'interpretazione dei risultati è complessa a causa degli effetti della gravidanza sia sull'uso dei farmaci sia sulla gravità della malattia. In Toscana nel 5,3% dei parti osservati nel periodo 2004-2010 è stato prescritto un antiasmatico, rispetto all'8,4% rilevato in Emilia-Romagna, mentre la percentuale più elevata è stata osservata nel Regno Unito (9,6%). I farmaci più comunemente utilizzati in tutti i paesi sono i beta2 agonisti inalatori e i corticosteroidi inalatori.⁵ La revisione della letteratura ha evidenziato 10 segnali di anomalie congenite specifiche associate con l'uso di antiasmatici. Gli studi caso-controllo e di coorte hanno confermato alcuni segnali (steroidi inalatori con atresia anale) e confutati altri (steroidi inalatori e beta agonisti a lunga durata d'azione, LABA, con cardiopatie gravi), ma è difficile distinguere gli effetti dei farmaci da quelli dovuti all'asma. I risultati hanno dimostrato l'importanza di gestire attivamente l'asma evitando la necessità del trattamento delle crisi asmatiche con dosi elevate di farmaci.⁶

Il progetto ha rilevato notevoli differenze tra i diversi paesi nell'uso delle 4 classi di farmaci ed è evidente che il bilancio rischi-benefici ottimale non è ancora noto: solo un accurato e prolungato periodo di studio e sorveglianza permetterà di stabilire le strategie migliori da proporre alle donne. Una specifica indagine online effettuata nell'ambito del progetto ha inoltre segnalato la possibilità di acquistare su Internet farmaci teratogeni come l'isotretinoina senza prescrizione medica e senza che siano riportate sulla confezione le informazioni relative alla documentata teratogenicità del farmaco.

EUROmediCAT ha dimostrato che è possibile utilizzare database esistenti e che è necessaria una collaborazione multidisciplinare per migliorare la sicurezza dei farmaci per le donne in età riproduttiva.

A conclusione del progetto è stata prodotta una serie di 25 raccomandazioni che hanno la finalità di ottimizzare l'uso di dati correnti, reti e infrastrutture in ambito europeo per migliorare il livello della farmacovigilanza riproduttiva.⁷

Anna Pierini (referente scientifica del progetto per l'Italia, apier@ifc.cnr.it)¹, **Alessio Coi**¹, **Rosa Gini**², **Renata Bortolus**³

¹ Unità di ricerca di Epidemiologia Ambientale e Registri di Patologia. Istituto Fisiologia Clinica CNR, Pisa

² Agenzia Regionale di Sanità della Toscana, Firenze

³ Ufficio Promozione della Ricerca, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Bibliografia

1. www.euromedicat.eu
2. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;DOI:10.1002/pds.3613. CDI □□□
3. *Bri J Obstet Gynecol* 2015;122:1010-20. CDI ■□□
4. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24:1144-54. CDI ■□□
5. *BMJ Open* 2016;6:e009237. CDI ■□□
6. *J Allerg Clin Immunol* 2015;136:1496-502. CDI ■□□
7. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24:3-7. CDI ■□□



Camilla ha una taglia in più di reggisenò

Per motivi di privacy i case report sono scritti in modo da non rendere identificabile il paziente

A Camilla, 60 anni, viene diagnosticata un'epatite C (HCV di genotipo 4) per cui viene posta in terapia per dodici settimane con una triplice associazione costituita da ombitasvir (12,5 mg), paritaprevir (75 mg), ritonavir (50 mg) più ribavirina (1.000 mg).

Dopo la prima settimana di trattamento la donna si lamenta per la comparsa di alcuni effetti collaterali, tra cui insonnia, incubi, stanchezza, mal di testa, dolore alle gambe, disuria, pollachiuria e anemia. Nell'ipotesi di un'infezione delle vie urinarie disuria e pollachiuria vengono trattate con levofloxacina 750 mg/die e un integratore alimentare a base di 1-metionina e mirtillo. Gli esami di laboratorio mostrano una significativa anemizzazione, che viene corretta con la somministrazione di epoietina beta 30.000 UI/settimana.

Alla dodicesima settimana di trattamento farmacologico Camilla si trova il seno aumentato di una taglia a causa di un'ipertrofia mammaria bilaterale. I medici, dopo aver esaminato il caso, sottopongono la donna a una serie di esami tra cui un'ecografia mammaria che mostra una componente ghiandolare residua senza lesioni di tipo neoplastico e senza alcun coinvolgimento dei linfonodi ascellari. L'anamnesi patologica remota di Camilla non rivela nulla di particolare, avendo avuto in passato solo episodi di gastrite e di ernia iatale. Inoltre la donna, in menopausa da qualche anno, non ha mai assunto una terapia ormonale sostitutiva. A questo punto i medici concludono che l'ipertrofia mammaria è probabilmente riconducibile al trattamento farmacologico a base di ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e ribavirina, e infatti quattro settimane dopo la fine della terapia l'ipertrofia mammaria regredisce e Camilla risulta negativa al test del virus dell'epatite C.

Che cosa è successo?

Una possibile spiegazione

In letteratura e nelle fase di pre *marketing* non risultano casi di ipertrofia mammaria indotta dalla triplice associazione ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e da ribavirina, anche se è noto che il ritonavir da solo può indurre ipertrofia mammaria con una frequenza ignota e solo dopo esposizione prolungata.¹ Casi di ipertrofia della mammella sono stati segnalati anche con altri inibitori della proteasi, ma sempre e solo in seguito a lunghi periodi di esposizione.²

Il meccanismo farmacologico che ha causato l'ipertrofia mammaria potrebbe essere riconducibile all'azione di inibizione del ritonavir a livello del citocromo CYP3A4 e di due proteine - proteina 1 legante l'acido retinoico cellulare e proteina legante il recettore lipoproteico a bassa densità - che hanno un'alta omologia di sequenza (60%) con il target del ritonavir. Le conseguenze sono una mancata conversione dell'acido retinoico in acido cis-9-retinoico,³ il mancato legame dell'acido retinoico e la riduzione del clivaggio dei chilomicroni, con una alterazione del profilo lipidico e un accumulo di adipe soprattutto a livello dell'addome e delle mammelle. Inoltre, si presuppone che la concomitante somministrazione di ombitasvir e paritaprevir possa esacerbare questa reazione avversa; in particolare il paritaprevir, inibendo i trasportatori OATP1B1 e OATP1B3, annulla la ricaptazione del ritonavir, diminuisce la sua eliminazione e aumenta quindi la sua tossicità.⁴

Benché i meccanismi patogenetici del caso preso in esame non siano completamente chiariti, l'algoritmo di Naranjo indica che la relazione di causalità tra i farmaci e la reazione avversa è "probabile".



Come con altri farmaci in associazione di recente immissione in commercio, la sorveglianza post *marketing* resta lo strumento essenziale per definire meglio il profilo di sicurezza.

Liliana Fusco¹, Marta Gentili¹, Carlo Magni², Carla Carnovale¹, Matteo Bolis², Simona Landonio², Fosca Niero², Marco Matacena¹, Emilio Clementi^{1,3}, Sonia Radice¹

¹ Unità di Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biomediche, AO Universitaria Luigi Sacco, Università di Milano

² Unità di Malattie Infettive, AO Universitaria Luigi Sacco, Università di Milano

³ IRCCS E. Medea, Bosisio Parini, Lecco

Bibliografia

1. Scheda tecnica Norvir (ritonavir capsule). AbbVie Inc 2015.
2. Clin Infect Dis 1997;25:937-8. CDI NS
3. Lancet 1998;351:1881-3. CDI NS
4. Biol Pharm Bull 2015;38:155-68. CDI □□□