

Flash di farmacoterapia è una rubrica della TMT gestita sotto la responsabilità del Centro regionale di farmacovigilanza della Farmacologia e tossicologia clinica dell'Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana (ISFSI), EOC. L'informazione è indipendente dall'industria e mirata a migliorare le conoscenze sull'utilizzo di farmaci nella pratica quotidiana.

AGGIORNAMENTI SULLA SICUREZZA DEI FARMACI

S. Gulfi, R. Bertoli, A. Ceschi

Iberogast® e rischio di epatotossicità

Iberogast è un farmaco fitoterapico comunemente usato nella popolazione per il trattamento di diversi disturbi gastro-intestinali (dispepsia, colon irritabile, su indicazione medica dolori epigastrici e crampi addominali). Iberogast contiene un estratto alcolico di piante fresche d'iberide bianca (*Iberis amara*) nonché estratti alcolici di altre otto piante medicinali tra cui il chelidonio (*Chelidonium majus*).

Recentemente sono stati segnalati casi molto rari di epatotossicità, anche severa, in relazione all'utilizzo di chelidonio. Si raccomanda pertanto particolare prudenza nell'utilizzo di questo fitoterapico in pazienti noti epatopatici, con altri fattori di rischio per epatotossicità o che assumono altri farmaci epatotossici.

Controindicazione all'uso concomitante di claritromicina (Klacid®, Klaciped® e generici) e domperidone (Motilium® e generici)

La claritromicina è un antibiotico semisintetico appartenente alla classe dei macrolidi, efficace contro un nu-

mero elevato di microrganismi aerobi e anaerobi, grampositivi e gramnegativi. Domperidone è un antagonista periferico del recettore D2 della dopamina, con proprietà antiemetiche.

Nel corso del 2018 la ditta produttrice, in accordo con Swissmedic, ha emanato nuove controindicazioni circa l'utilizzo concomitante di questi due farmaci. La combinazione di claritromicina e domperidone è formalmente controindicata: a causa del forte effetto inibitorio della claritromicina sul citocromo CYP3A4 è atteso un aumento rilevante della concentrazione plasmatica di domperidone (substrato del CYP3A4), con aumento del rischio di reazioni avverse. A questo si aggiunge l'effetto additivo farmacodinamico delle due sostanze, entrambe note per allungare l'intervallo QT e per le quali vi è una chiara associazione con Torsades de Pointes (TdP).

Nuova controindicazione all'uso di *Saccharomyces boulardii* (Penterol®) in pazienti in condizioni critiche

Il *Saccharomyces boulardii* è un lievito liofilizzato utilizzato come probiotico. Quale meccanismo d'azione per l'effetto osservato nei modelli animali, viene postulata un'attività antagonista nei confronti di batteri patogeni, l'inibizione dell'azione o della produzione di tossine, il rafforzamento delle difese immunitarie non specifiche e dell'attività delle disaccaridasi intestinali. *S. boulardii* è indicato per il trattamento della diarrea, come profilassi e terapia per la diarrea associata all'assunzione di antibiotici e diarrea in seguito ad alimentazione via sonda.

In alcuni pazienti trattati con *Saccharomyces boulardii* si sono raramente verificati casi di fungemia, tra cui casi fatali in pazienti ospedalizzati in condizioni critiche. Alla controindicazione già in vigore relativa a pazienti con catetere venoso centrale o immunocompromessi, si aggiunge per-

tanto quella nei pazienti in condizioni critiche.

I pazienti in condizioni critiche, immunocompromessi o portatori di catetere venoso centrale o periferico, non trattati con Penterol® ma che si trovano nelle vicinanze di pazienti trattati con questo farmaco, sono anch'essi a rischio di contaminazione da contatto o aerea. Perciò, le bustine o le capsule non devono essere aperte negli ambienti in cui si trovano tali pazienti e, durante la manipolazione, andrebbero indossati i guanti.

Farmaci contenenti valproato: Nuove restrizioni per l'uso ed istituzione di un Programma di Prevenzione delle Gravidanze (PPG)

Il valproato è un derivato dell'acido carbossilico efficace nel trattamento di diverse forme di epilessia in pazienti adulti e pediatrici. È usato anche nel trattamento di episodi di mania associati al disturbo bipolare, quando il litio è controindicato o non tollerato, e nella prevenzione di episodi maniacali in pazienti che hanno risposto a questo trattamento.

Il valproato è un noto teratogeno: il rischio di malformazioni congenite è stimato attorno al 10%. Alcuni studi effettuati su bambini in età prescolastica esposti a valproato in gravidanza hanno dimostrato nel 30-40% dei casi dei ritardi riguardanti le prime fasi dello sviluppo, quali: ritardi nell'apprendimento della parola e/o della marcia, ridotte capacità intellettuali e verbali, e problemi di memoria. Inoltre i bambini esposti a valproato durante la gravidanza hanno un rischio maggiore di sviluppare autismo e sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), e presentano un QI ridotto in media di 7-10 punti rispetto ai bambini la cui madre ha assunto un altro antiepilettico durante la gravidanza.

Al fine di minimizzare il rischio di malformazioni e di disturbi dello sviluppo sono state emanate nuove restrizioni per l'uso di questo farmaco ed è stato

istituito un Programma di Prevenzione delle Gravidanze (PPG).

Per la gravidanza e per le donne in età fertile si applicano le seguenti nuove controindicazioni: nell'epilessia il valproato è controindicato in gravidanza, salvo il caso in cui non sia possibile un trattamento alternativo adeguato; nel disturbo bipolare il valproato in gravidanza è controindicato; nelle donne in età fertile esso è controindicato sia per il trattamento dell'epilessia che del disturbo bipolare, salvo il caso in cui vengano garantite le condizioni previste dal PPG. Nelle donne in età fertile attualmente trattate con valproato, si raccomanda una rivalutazione della terapia, tenendo conto delle condizioni del PPG.

I materiali educativi del PPG (comprendenti: Guida destinata agli operatori sanitari, Modulo annuale di consenso alle cure, Opuscolo informativo per le pazienti e Carta paziente) sono disponibili su www.swissmedic.ch (rubrica Healthcare Professional Communications) nonché sui siti delle ditte produttrici. L'opuscolo informativo va consegnato a tutte le donne in età fertile che assumono valproato assieme alla Carta per la Paziente. Il medico specialista deve inoltre compilare l'apposito Modulo annuale di consenso alle cure all'inizio e ad ogni controllo della terapia con valproato.

Darunavir/Cobicistat: Aumento del rischio di fallimento terapeutico e di trasmissione da madre a figlio dell'infezione da HIV

Darunavir è un inibitore della dimerizzazione e dell'attività catalitica della proteasi HIV-1. Inibisce selettivamente il clivaggio delle poliproteine Gag-Pol codificate dall'HIV nelle cellule infettate dal virus, prevenendo in questo modo la formazione di particelle virali mature infettive. Darunavir va prescritto con un booster o enhancer, cioè un farmaco che ne potenzia il profilo farmacocinetico, come cobicistat o ritonavir.

Dalla fase 3b dello studio TMC 114HIV3015 sono emerse alcune evidenze che impongono nuove controindicazioni circa l'utilizzo di questo farmaco in gravidanza: dati farmacocinetici hanno infatti dimostrato che l'esposizione (AUC media) di darunavir (Prezista®) potenziato con cobicistat durante il 2° e il 3° trimestre di gravidanza, era del 50% più bassa rispetto al periodo 6-12 settimane post-parto (per dose giornaliera di 800/150mg), con possibile conseguente rischio aumentato di fallimento terapeutico e di trasmissione da madre a figlio dell'infezione da HIV. Per la combinazione con ritonavir sono state riscontrate diminuzioni meno importanti dell'esposizione a darunavir (diminuzione AUC del 30% circa). Si raccomanda pertanto di non iniziare una terapia con darunavir/cobicistat durante la gravidanza, rispettivamente di passare a un regime antiretrovirale alternativo in caso di gravidanza.

Fluorochinoloni ad uso sistemico ed inalatorio: rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta – Nuove precauzioni

I fluorochinoloni sono antibiotici ad ampio spettro utilizzati per il trattamento di gravi infezioni batteriche. Possiedono un profilo caratteristico di effetti avversi specifici, tra cui si annovera la rottura del tendine d'Achille, l'allungamento dell'intervallo QT e il potenziale neurotossico.

Recenti dati da studi epidemiologici e in modello murino indicano un aumento del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta in associazione ad un trattamento con fluorochinoloni. I fluorochinoloni ad uso sistemico o inalatorio devono essere utilizzati solo dopo attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche, in particolare nei pazienti a rischio per aneurisma e dissezione dell'aorta quali gli anziani e i pazienti

con fattori predisponenti (ipertensione e nota aterosclerosi, anamnesi familiari di aneurisma, aneurisma aortico noto o dissezione aortica pre-esistente, sindrome di Marfan, sindrome vascolare di Ehlers-Danlos, arterite di Takayasu, arterite gigantocellulare, morbo di Behçet).

Ricordiamo l'importanza di segnalare casi di sospette reazioni avverse al Centro regionale di farmacovigilanza della Farmacologia e tossicologia clinica dell'Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana (Farmacovigilanza.EOC@eoc.ch, 091 811 67 50 oppure 091 811 65 58).

Sofia Gulfi, MSc pharm
Raffaella Bertoli, MSc pharm
Prof. Dr. med. Alessandro Ceschi, M.Sc.,
FEAPCCT*

Centro regionale di farmacovigilanza,
Farmacologia e tossicologia clinica,
Istituto di Scienze Farmacologiche
della Svizzera Italiana,
Ente Ospedaliero Cantonale
Ospedale Regionale di Lugano,
Via Tesserete 46,
6900 Lugano

*e
Dipartimento di farmacologia e
tossicologia clinica,
Ospedale Universitario di Zurigo
Rämistrasse 100,
8091 Zürich

Bibliografia a richiesta
raffaella.bertoli@eoc.ch