

Cisapride: limitate le indicazioni terapeutiche e prescrizione riservata ai centri ospedalieri

L'uso di cisapride è stato correlato con l'insorgenza di gravi disturbi del ritmo cardiaco (tachicardia e fibrillazione ventricolari, torsioni di punta e prolungamento del tratto QT) e decessi. La maggior parte dei pazienti che ha presentato aritmie da cisapride era già portatore di disturbi predisponenti, come, ad es., storia di prolungato allungamento del tratto QT o di aritmie ventricolari, insufficienza renale, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca congestizia, squilibri elettrolitici non corretti e insufficienza respiratoria. Il rischio aumenta in caso di uso concomitante di farmaci in grado di prolungare il tratto QT, di inibire il citocromo P450 o di determinare la deplezione di elettroliti sierici (v. anche BIF 3/98, pag. 31). A causa di tali gravi effetti, negli USA la ditta produttrice Janssen ha volontariamente ritirato dal commercio le specialità a base di cisapride a partire dal 14 luglio 2000.

In Europa, il *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP) – presso la *European Medicines Evaluation Agency* (EMA) – in data 14 giugno 2000 ha raccomandato la restrizione delle indicazioni delle specialità medicinali contenenti come principio attivo la cisapride.

Alla luce di tali iniziative internazionali, il 28 luglio u.s. il Ministero della Sanità (Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza), visto anche il parere espresso dalla CUF, ha decretato che le uniche indicazioni per le specialità a base di cisapride siano: *gastroparesi negli adulti e malattia da reflusso gastroesofageo nella prima infanzia*¹. Inoltre, la dispensazione di specialità a base di cisapride è soggetta alla presentazione di ricetta medica da rinnovarsi volta per volta rilasciata da centri ospedalieri.

Attualmente la commercializzazione è stata temporaneamente sospesa in Germania e Gran Bretagna.

¹ Il Decreto in oggetto è in corso di pubblicazione nella GU. Approfondimenti in merito saranno pubblicati prossimamente su questo Bollettino.

Prodotti a base di iperico (*Hypericum perforatum*): rischio di interazioni con altri medicinali

Caro Dottore,

Le scriviamo per segnalarle alcune recenti informazioni provenienti dalla *European Medicines Evaluation Agency* (EMA), inerenti il rischio di interazioni tra preparazioni a base di iperico (*Hypericum perforatum*) ed altri farmaci, probabilmente correlate all'induzione di alcuni isoenzimi del citocromo P450.

Prodotti a base di iperico sono presenti sia come prodotti erboristici sia come specialità medicinali.

Sono stati riportati casi di significativa riduzione dei livelli plasmatici di indinavir, farmaco inibitore della proteasi dell'HIV, dovuta all'induzione dell'isoenzima 3A4 del citocromo P450 da parte dei principi attivi contenuti nelle preparazioni a base di iperico. Ciò potrebbe portare ad una riduzione dell'efficacia terapeutica e al possibile sviluppo di resi-

stenza da parte del virus. Al momento non sono disponibili dati sull'interazione con altri farmaci antiretrovirali, tuttavia, è probabile che essa possa avvenire con altri inibitori della proteasi e con gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa.

Inoltre, nell'ultimo anno sono divenute disponibili informazioni sulle interazioni tra prodotti a base di iperico e warfarin, ciclosporina, teofillina e digossina. Anche queste interazioni sono dovute al fatto che i prodotti a base di iperico inducono alcuni isoenzimi del citocromo P450 responsabili del metabolismo dei farmaci, come ad esempio 1A2, 3A4 e 2C9 (v. Tabella allegata), con conseguente riduzione dei livelli plasmatici e, quindi, dell'efficacia terapeutica dei medicinali somministrati contemporaneamente. Se, in base a ciò, si ricorresse ad un aumento delle dosi

di questi medicinali, tali dosi risulterebbero poi eccessive per il ritorno alla norma del metabolismo dei farmaci – prima accelerato – una volta cessato l'uso dei prodotti a base di iperico. Quindi non si raccomanda di aggiustare il dosaggio dei farmaci assunti assieme all'iperico, ma più semplicemente di evitare l'uso di prodotti a base di iperico quando si seguono altre terapie. Sono stati riportati anche casi di ripresa del ciclo mestruale, con perdita dell'effetto anticoncezionale, quando si assumono prodotti a base di iperico insieme a contraccettivi orali.

Si invitano gli operatori sanitari italiani a monitorare attentamente gli effetti indesiderati delle preparazioni a base di iperico, con particolare riguardo alle possibili interazioni, ed a segnalarli prontamente alle Autorità Sanitarie.

Principali farmaci metabolizzati da isoenzimi del citocromo P450 inducibili da preparazioni a base di *Hypericum perforatum*

	Principio attivo	Specialità ad uso sistemico commercializzate in Italia
CYP1A2	Estradiolo	Activelle, Armonil, Biormon, Climara, Climen, Dermestril, Epiestrol, Estracomb TTS, Estraderm MX, Estraderm TTS, Estroclim, Estrofem, Femoston, Femseven, Filena, Gravibinan, Gynodian Depot, Kliogest, Menorest, Menovis, Nuvelle, Progynon Depot, Progynova, System, Tesor-C, Trisequens, etc.; disponibile anche come generico
	Imipramina	Tofranil; disponibile anche come generico
	Teofillina	Aminomal, Aminomal Elisir, Aminophylline, Diffumal, Euphyllina, Frivent, Paidomal, Respicur, Tefamin, Teobid, Theo Dur, Theo-24, Theolair, Unidur, etc.; disponibile anche come generico (aminofillina)
	Warfarin	Coumadin
CYP2C9	Fenitoina	Aurantin, Dintoina, Dintoinale, Gamibetal Complex, Metinal Idantoina, etc.; disponibile anche come generico
	Tolbutamide	Glucosulfa
	Torasemide	Diuremid, Diuresix, Toradiur, etc.
CYP3A4	Carbamazepina	Tegretol
	Chinidina	Chinteina, Longachin, Naticardina, Natisedina, Ritmocar, etc.; disponibile anche come generico
	Ciclosporina	Sandimmun, Sandimmun Neoral
	Digossina	Lanoxin, Eudigox, Digomal, Cardioreg, etc.; disponibile anche come generico
	Diltiazem	Altiazem, Angidil, Angipress, Angizem, Carzem, Citizem, Diladel, Dilem, Diliter, Dilzene, Etyzem, Longazem, Tiakem, Tildiem, Zilden, etc.; disponibile anche come generico
	Eritromicina	Eritrocina, Eritrocist, Erytrocinclon, Ilosone, Lauromicina, Rubrociclina, etc.; disponibile anche come generico
	Etinilestradiolo	Diane, Dueva, Egogyn 30, Eugynon, Evanor D, Fedra, Garcial, Ginoden, Harmonet, Mercilon, Microgynon, Milvane, Minulet, Novogyn, Ovranet, Planum, Practil 21, Securgin, Trignonon, Triminulet, Trinordiol, Trinovum, etc.; disponibile anche come generico
	Flutamide	Drogenil, Eulexin, etc.; disponibile anche come generico
	Losartan	Hizaar, Lortaan, Losaprex, Losazid, Neo-Lotan Plus, Neo-Lotan, etc.
	Nifedipina	Adalat Crono, Adalat, Anifed, Bionif, Citilat, Coral, Fenidina, Mixer, Nifedidor, Nifedin, Nifisal, Niften, Nipin, etc.; disponibile anche come generico
	Steroidi	In generale, tutti i medicinali a base di principi attivi a struttura steroidea
	Tacrolimus	Prograf
	Tamoxifene	Kessar, Ledertam, Nolvadex, etc.
	Paclitaxel	Taxol
	Docetaxel	Taxotere