

COMUNICAZIONE N. 90

AI PRESIDENTI DEGLI ORDINI
PROVINCIALI DEI MEDICI
CHIRURGI E DEGLI
ODONTOIATRI

AI PRESIDENTI DELLE
COMMISSIONI PER GLI ISCRITTI
ALL'ALBO DEGLI ODONTOIATRI

Oggetto: AIFA - Nota Informativa recante informazioni di sicurezza riguardanti le nuove controindicazioni relative all'utilizzo dei farmaci contenenti retinoidi.

Cari Presidenti,

si trasmette per opportuna conoscenza la nota informativa dell'AIFA, concordata con le autorità regolatorie europee, recante informazioni di sicurezza riguardanti le nuove controindicazioni relative all'utilizzo dei farmaci contenenti retinoidi (All. n.1)

A seguito di una recente revisione approfondita di tutti i dati pertinenti, il Comitato Europeo per la Valutazione dei Rischi nell'ambito della Farmacovigilanza (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ha rafforzato le avvertenze destinate ai pazienti ed agli operatori sanitari (mediante le informazioni sul medicinale e i materiali educazionali) sulla teratogenicità ed i disturbi neuropsichiatrici riportati con questi medicinali.

Nella suddetta nota si chiarisce che si deve prestare particolare attenzione ai pazienti trattati con retinoidi orali con anamnesi di depressione e che tutti i pazienti devono essere monitorati per i segni di questa patologia psichica. Si raccomanda inoltre che i pazienti che assumono retinoidi orali siano allertati della possibilità di soffrire di cambiamenti d'umore e del comportamento e che essi informino il proprio medico, se questo avviene.

L'AIFA ha reso disponibile sul proprio sito web il materiale per i medici e per i pazienti (All. n. 2).

Cordiali saluti



IL PRESIDENTE
Dott. Filippo Anelli



MF

FNOMCeO Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri

All. n. 1

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA
CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Retinoidi (acitretina, adapalene, alitretinoina, bexarotene, isotretinoina, tazarotene e tretinoina) – aggiornamento su teratogenicità e disturbi neuropsichiatrici

03/09/2018

Gentile Dottoressa / Dottore,

Aurobindo Pharma (Italia) Srl, Difa Cooper Spa, Galderma Italia Spa, Stiefel Laboratories Legacy (Ireland) Ltd, Meda Pharma Spa, Fidia Farmaceutici SpA, ISDIN srl, Pierre Fabre Italia Spa, Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. e EISAI Ltd in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali e l'Agenzia Italiana del Farmaco desiderano informarla di quanto segue:

Riassunto Teratogenicità

- I retinoidi orali sono altamente teratogeni e non devono essere usati durante la gravidanza.
- I retinoidi orali acitretina, alitretinoina e isotretinoina devono essere usati in accordo con le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza (PPP) per tutte le donne potenzialmente fertili.
- Prima di prescrivere acitretina, alitretinoina e isotretinoina, discuta dei rischi correlati con i medicinali contenenti retinoidi orali, con le pazienti, utilizzando i materiali educazionali aggiornati.
- Come precauzione, anche i retinoidi topici sono controindicati in donne in gravidanza e in donne che pianificano una gravidanza.

Disturbi Neuropsichiatrici

- Sono stati riportati raramente casi di depressione, aggravamento della depressione, ansia e alterazioni dell'umore in pazienti in trattamento con retinoidi orali.
- Avvisi i pazienti in trattamento con retinoidi orali che possono avere alterazioni dell'umore e/o del comportamento e che loro e le loro famiglie devono stare attenti a queste alterazioni e parlare con il loro medico se si verificano.
- Monitori tutti i pazienti trattati con retinoidi orali per segni e sintomi di depressione e, se necessario, li indirizzi ad un trattamento appropriato. Particolare attenzione deve essere prestata ai pazienti con un'anamnesi di depressione.

Considerazioni sulla problematica di sicurezza

I medicinali contenenti retinoidi sono disponibili in forme orali e topiche e sono ampiamente utilizzati per trattare varie forme di acne, eczema cronico grave delle mani che non risponde ai corticosteroidi, forme gravi di psoriasi e disturbi della cheratinizzazione. La tretinoina può anche essere usata per il trattamento della leucemia promielocitica, e il bexarotene è utilizzato nel trattamento delle manifestazioni cutanee dello stadio avanzato del linfoma cutaneo a cellule T. A seguito di una recente revisione approfondita di tutti i dati pertinenti, il Comitato Europeo per la Valutazione dei Rischi nell'ambito della Farmacovigilanza (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ha rafforzato le informazioni sulla teratogenicità e i disturbi neuropsichiatrici destinate ai pazienti e agli operatori sanitari (mediante le informazioni sul medicinale e i materiali educazionali).

Rischio teratogeno

I retinoidi orali (acitretina, alitretinoina, bexarotene, isotretinoina e tretinoina) sono altamente teratogeni.

L'uso di acitretina, alitretinoina e isotretinoina in donne potenzialmente fertili deve essere conforme alle condizioni previste dal Programma di Prevenzione della Gravidanza (PPP). Per il bexarotene e la tretinoina orale, alla luce delle rispettive indicazioni oncologiche che richiedono cure specialistiche in ambito ospedaliero e della popolazione a cui sono destinati, si ritiene che le attuali misure siano appropriate e pertanto non è necessaria l'implementazione di un PPP.

La revisione ha anche valutato i dati disponibili sulla sicurezza dei retinoidi topici (adapalene, alitretinoina, isotretinoina, tazarotene e tretinoina) durante la gravidanza. I dati mostrano che l'esposizione sistemica a seguito di applicazione topica non è significativa ed è improbabile che questi prodotti possano provocare effetti avversi sul feto. Tuttavia, è anche noto che gli esseri umani sono tra le specie più sensibili alla tossicità da retinoidi. Per tali motivi, si ritiene che un approccio precauzionale sia consigliabile e che l'uso di retinoidi topici debba essere controindicato durante la gravidanza e in donne che pianifichino una gravidanza.

Disturbi neuropsichiatrici

Depressione, aggravamento della depressione, ansia e alterazioni dell'umore sono stati riportati in pazienti trattati con retinoidi orali. Le evidenze disponibili dalla letteratura pubblicata e dalle singole segnalazioni di eventi avversi mostrano risultati discordanti e gli studi pubblicati presentano delle limitazioni. Pertanto, non è stato possibile identificare con chiarezza un incremento del rischio di disturbi psichiatrici nelle persone che assumono retinoidi orali rispetto a quelle che non li assumono. Inoltre, è noto che pazienti con disturbi gravi della pelle abbiano già di per sé un aumentato rischio di disturbi psichiatrici. Si raccomanda che i pazienti che assumono retinoidi orali siano allertati della possibilità di soffrire di cambiamenti d'umore e del comportamento e che devono parlarne con il proprio medico, se questo avviene. I pazienti che mostrino segni di depressione devono essere indirizzati ad un trattamento appropriato, se necessario. Si deve prestare particolare attenzione ai pazienti trattati con retinoidi orali con anamnesi di depressione e tutti i pazienti devono essere monitorati per i segni di depressione.

La revisione ha valutato inoltre i dati disponibili relativi ai retinoidi topici (adapalene, alitretinoina, isotretinoina, tazarotene e tretinoina). I dati indicano che, in seguito all'applicazione topica, l'esposizione sistemica sia trascurabile ed è improbabile che provochi un rischio di disturbi psichiatrici.

Le informazioni sul prodotto saranno aggiornate per includere i risultati di questa revisione. Il materiale educativo per i retinoidi orali è in corso di preparazione e di distribuzione a medici prescrittori, farmacisti e pazienti.

Invito alla segnalazione

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa> o direttamente on-line all'indirizzo <http://www.vigifarmaco.it>.

- **L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio-rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.**
- **Le Segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da Farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso**
- **La presente Comunicazione viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.**

Allegato (solo per i retinoidi orali, senza indicazione oncologica) – Condizioni del PPP per i retinoidi orali acitretina, alitretinoina e isotretinoina

Il programma di prevenzione della gravidanza per i retinoidi orali è stato aggiornato e armonizzato allo scopo di fornire informazioni chiare e concise sia agli operatori sanitari che ai pazienti. Ogni utilizzo di acitretina, alitretinoina e isotretinoina in pazienti femmine a rischio di gravidanza deve essere in conformità al Programma di Prevenzione della Gravidanza. Le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza richiedono che i prescrittori si accertino che ciascuna paziente comprenda che:

- I retinoidi orali mettono a rischio il feto e non devono essere assunti durante la gravidanza;
- La paziente deve usare un metodo contraccettivo efficace senza interruzione per almeno un mese prima di iniziare la terapia, durante tutto il trattamento e per un mese (a intervalli di 1-3 mesi per 3 anni per l'acitretina) dopo l'interruzione del trattamento;
- La paziente comprende la necessità e accetta di sottoporsi a controlli regolari e a un test di gravidanza prima del trattamento, preferibilmente su base mensile durante il trattamento e un mese dopo aver interrotto il trattamento (intervalli di 1-3 mesi per 3 anni dopo aver interrotto il trattamento con acitretina);
- La paziente deve interrompere immediatamente l'assunzione di acitretina, alitretinoina o isotretinoina e consultare un medico urgentemente se rimane incinta o se pensa di esserlo.

Materiale per il medico

< ▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Checklist per il medico/Modulo di Consenso per la Prescrizione a Pazienti di Sesso Femminile

Il potenziale per una gravidanza deve essere valutato per tutte le pazienti di sesso femminile a cui è prescritto [INN]

La paziente è una donna potenzialmente fertile? Si/No

Una donna è potenzialmente fertile se si verifica una delle seguenti condizioni:
 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 momento nell'arco degli ultimi 24 mesi consecutivi).

Questa checklist deve essere compilata dal Medico per tutte le pazienti di sesso femminile a cui è prescritto [INN] e deve essere conservata con la documentazione della paziente per documentare la conformità al Programma di Prevenzione della Gravidanza di [INN]. Dopo la compilazione, una copia di questo documento deve essere consegnata alla paziente.

[INN] appartiene alla classe dei retinoidi, farmaci che causano gravi difetti alla nascita. L'esposizione fetale a [INN], anche per brevi periodi, presenta un alto rischio di malformazioni congenite. [INN] è pertanto assolutamente controindicato nelle donne potenzialmente fertili, a meno che non siano soddisfatte tutte le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza di [INN].

In qualità di medico prescrittore, Lei deve assicurarsi che il rischio di gravi danni derivanti dall'esposizione al farmaco durante una gravidanza sia pienamente compreso da tutte le pazienti di sesso femminile prima di trattarle con [INN].

Prima di iniziare la terapia con [INN] in una paziente di sesso femminile, la seguente checklist deve essere compilata e conservata con la documentazione della paziente. Questa checklist deve essere utilizzata anche in tutte le visite di controllo con donne potenzialmente fertili.

Le chiediamo di utilizzare la "scheda promemoria per la/il paziente" a supporto del colloquio con la paziente.

Donne potenzialmente fertili

Considerare le seguenti affermazioni, spiegarle alla paziente e registrare la conferma e l'accettazione da parte della paziente in questo modulo. Se la risposta a una di queste domande è **NO**, [INN] non deve essere prescritta.

	Conferma del medico: Ho spiegato questo argomento alla paziente [SI/NO]	Conferma della paziente: Ho capito questo argomento [SI/NO]
La paziente soffre di una forma grave di acne, di una grave forma di psoriasi o di un grave disturbo della cheratinizzazione, resistenti alle terapie standard?		

Teratogenicità		
La paziente comprende che [INN] appartiene ad una classe di farmaci (retinoidi) noti per causare gravi difetti alla nascita e che non deve rimanere incinta durante l'assunzione. [INN] aumenta anche il rischio di aborto spontaneo se assunto durante la gravidanza.		
Contracezione		
La paziente comprende che deve utilizzare sistematicamente e regolarmente almeno 1 metodo contraccettivo altamente efficace (cioè un metodo indipendente dall'utilizzatore come un dispositivo intrauterino o un impianto) o 2 metodi complementari di controllo delle nascite (cioè metodi dipendenti dall'utilizzatore come contraccettivo orale e metodo di barriera) prima e durante il trattamento.		
La paziente comprende che il rischio persiste anche dopo l'interruzione del trattamento e che non deve rimanere incinta per 1 mese dopo l'interruzione del trattamento. [3 anni in caso di acitretina]		
La paziente ha ricevuto i consigli sulla contraccezione più appropriata per lei e si è impegnata a utilizzarla durante il periodo a rischio.		
La paziente è consapevole del rischio di fallimento dei contraccettivi.		
Test di gravidanza e prescrizioni mensili		
La prima prescrizione di [INN] può essere effettuata solo dopo che la paziente abbia eseguito, sotto controllo medico, un test di gravidanza con esito negativo. Questo per assicurarsi che non sia già incinta prima di iniziare il trattamento.		
La paziente comprende che idealmente la prescrizione deve essere limitata a 30 giorni per permettere regolari visite di controllo, inclusi test di gravidanza e monitoraggio		
La paziente comprende la necessità ed accetta di effettuare i test di gravidanza prima, durante e dopo il trattamento.		
La paziente comprende la necessità di eseguire un test di gravidanza 1 mese dopo l'interruzione del trattamento, perché il farmaco rimane nell'organismo per 1 mese dopo l'ultima dose e può		

danneggiare il feto in caso di gravidanza. [Per acitretina la frase deve essere: La paziente comprende la necessità di eseguire test di gravidanza periodici a intervalli regolari di 1-3 mesi durante il trattamento e anche per un periodo di 3 anni dopo l'interruzione del trattamento. Questo perché il farmaco può rimanere nell'organismo per 3 anni dopo l'ultima dose e può danneggiare il feto in caso di gravidanza.]		
I metodi contraccettivi e i risultati dei test di gravidanza sono stati registrati nella tabella degli appuntamenti della paziente (inclusa con la "scheda promemoria per la/il paziente").		
La paziente ha ricevuto una copia del materiale educativo.		
La paziente sa che deve contattare il proprio medico se ha rapporti sessuali non protetti, salta il ciclo mestruale, se rimane incinta o sospetta di essere rimasta incinta durante il periodo a rischio.		
Se si verifica una gravidanza, il trattamento deve essere interrotto e la paziente deve essere indirizzata a un medico specializzato o esperto in teratologia per consulto.		
Altre Precauzioni		
La paziente comprende che [INN] è stato prescritto solo a lei e non deve essere condiviso con altri.		
La paziente comprende che non deve donare sangue durante il trattamento con [INN] e per un mese [3 anni con acitretina] dopo l'interruzione a causa del potenziale rischio per il feto di una donna in gravidanza che dovesse ricevere la trasfusione.		
Firma		
Data		

Le gravidanze che si verificano durante il trattamento ed entro 1 mese [3 anni per acitretina] dall'interruzione del trattamento devono essere segnalate al titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, che la ricontatterà per raccogliere le informazioni sull'esito della gravidanza.

La firma di un genitore o del tutore legale è necessaria se la paziente ha meno di 18 anni.

Contatti aziendali

Azienda Titolare AIC	Medicinale	Riferimento	Telefono	Email
Aurobindo Pharma (Italia) Srl	Neotigason 10mg-capsule rigide Neotigason 25 mg-capsule rigide	Servizio di farmacovigilanza Aurobindo Pharma (Italia)- Dr.ssa Lorena Verza	3426173286	Pharmacovigilance.Italy@aurobindo.com
Stiefel Laboratories Legacy (Ireland) Ltd	Toctino 10mg capsule molli Toctino 30mg capsule molli	Farmacovigilanza GSK S.p.A. – Dr.ssa Gabriella Finizia	045 9218111	gskitalia-drugsafety@gsk.com
ISDIN S.r.l.	Isdiben 5 mg capsule molli Isdiben 10 mg capsule molli Isdiben 20 mg capsule molli Isdiben 40 mg capsule molli	Farmacovigilanza Isdin Srl – Dr. Adriano De Zan	3346895416 02 20520276	farmacovigilanzait@isdin.com
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.	Isotretinoina SUN 10 mg capsule molli Isotretinoina SUN 20 mg capsule molli	Farmacovigilanza Ranbaxy Italia S.p.A. – Dr.ssa Fausta Viola	02 25066214	fausta.viola@sunoharma.com
Fidia Farmaceutici S.p.A.	Aisoskin 10 mg capsule molli Aisoskin 20 mg capsule molli	Farmacovigilanza Fidia Farmaceutici S.p.A. – Dr. Giuseppe Di Sante	049 8232827	phv@fidiapharma.it
Pierre Fabre Italia S.p.A.	Isoriac 10 mg capsule molli Isoriac 20 mg capsule molli	Farmacovigilanza Pierre Fabre Dr.ssa Maria Cojazzi	02477941	pharmacovigilance.italy@pierre-fabre.com
Difa Cooper S.p.A.	Isotretinoina Difa Cooper 10 mg capsule molli Isotretinoina Difa Cooper 20 mg capsule molli Isotretinoina Difa 40 mg capsule molli Zorias 10 mg capsule rigide Zorias 25 mg capsule rigide	Farmacovigilanza - Dr.ssa Alessia Rossi	3451061808	arossi@pharmades.it

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa> o direttamente on-line all'indirizzo <http://www.vigifarmaco.it>.

Tale opuscolo/materiale è scaricabile dal sito web di AIFA al seguente link: <http://www.aifa.gov.it/node/23236/>

Per richiedere questo opuscolo/materiale in formato pdf, può anche contattarci tramite i seguenti indirizzi di posta elettronica:

Azienda Titolare AIC	Email
Aurobindo Pharma (Italia) Srl	Pharmacovigilance.Italy@aurobindo.com
Stiefel Laboratories Legacy (Ireland) Ltd	medicalinformation@gsk.com o su: www.toctino.com
ISDIN S.r.l.	farmacovigilanzait@isdin.com
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.	fausta.viola@sunpharma.com
Fidia Farmaceutici S.p.A.	phv@fidiapharma.it
Pierre Fabre Italia S.p.A.	pharmacovigilance.italy@pierre-fabre.com
Difa Cooper S.p.A.	arossi@pharmades.it

"Materiale Educazionale approvato da AIFA in data XX/XX/XXXX".

Materiale per il paziente

< ▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse

Scheda promemoria per la/il paziente

Scheda promemoria per la/il paziente

Nome del medico:

Telefono:

[INN] non deve essere presa durante la gravidanza.

[INN] può danneggiare gravemente il feto se una donna in gravidanza la assume.

Se rimani incinta o sospetti di essere incinta, smetti immediatamente di prendere [INN] e contatta il medico.

Leggi attentamente il Foglio Illustrativo prima di iniziare il trattamento.

Se hai qualsiasi domanda o dubbio sull'assunzione di [INN], chiedi al medico o al farmacista.

Cosa devi fare se c'è la possibilità che sei rimasta incinta:

• Devi utilizzare, prima, durante e per 1 mese **[3 anni per acitretina]** dopo l'interruzione del trattamento, almeno 1 metodo contraccettivo altamente efficace (come un dispositivo intrauterino o un impianto contraccettivo) o utilizzare correttamente 2 efficaci metodi di controllo delle nascite che funzionino in modi diversi (come la pillola contraccettiva ormonale orale e il preservativo).

• Non devi rimanere incinta durante l'assunzione di **[INN]**, o per 1 mese **[3 anni per acitretina]** dopo l'interruzione del trattamento.

• Devi seguire regolari visite di controllo e devi sottoporsi a regolari test di gravidanza:

- Prima di iniziare il trattamento, dovrai sottoporsi a un test di gravidanza, che deve essere negativo.

- Per assicurarti di non essere incinta durante il trattamento, devi sottoporsi a regolari test di gravidanza, idealmente tutti i mesi. Dovrai anche fare anche l'ultimo test di gravidanza 1 mese dopo l'interruzione del trattamento.

[per acitretina: Dovrai anche fare il test di gravidanza a intervalli periodici di 1-3 mesi per un periodo di 3 anni dopo l'interruzione del trattamento.]

Promemoria per uomini e donne

Questo medicinale è stato prescritto soltanto per te, **non lo condividere con nessuno e restituisci alla farmacia tutte le capsule che non hai utilizzate.**

Tale opuscolo/materiale è scaricabile dal sito web di AIFA al seguente link:
<http://www.aifa.gov.it/node/23236/>

Per richiedere questo opuscolo/materiale in formato pdf, può anche contattarci tramite i seguenti indirizzi di posta elettronica:

Azienda Titolare AIC	Email
Aurobindo Pharma (Italia) Srl	Pharmacovigilance.Italy@aurobindo.com
Stiefel Laboratories Legacy (Ireland) Ltd	medicalinformation@gsk.com o su: www.toctino.com
ISDIN S.r.l.	farmacovigilanzait@isdin.com
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.	fausta.viola@sunpharma.com
Fidia Farmaceutici S.p.A.	phv@fidiapharma.it
Pierre Fabre Italia S.p.A.	pharmacovigilance.italy@pierre-fabre.com
Difa Cooper S.p.A.	arossi@pharmades.it

"Materiale Educazionale approvato da AIFA in data XX/XX/XXXX".

Tabella degli appuntamenti

Usa questa tabella per registrare le date dei tuoi appuntamenti con il medico:

Nome del medico:
Telefono:

Data dell'appuntamento	Metodo contraccettivo utilizzato	Risultato del test di gravidanza	Firma del medico
		§ Positivo § Negativo Data:	

Segnalazione di effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo materiale si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa> o direttamente on-line all'indirizzo <http://www.vigifarmaco.it>. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

"Materiale Educazionale approvato da AIFA in data XX/XX/XXXX".