



ASL VC



NEW

FARMACOVIGILANZA FLASH



RISK
Management

RACCOLTA

VOLUME 1.

ANNO 2017.

**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. Usa www.vigifarmaco.it.

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

Volume 1 • 2017 • Raccolta dei numeri



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 1, No. 1, Gennaio 2017



Per ri-cominciare

Lo scopo di un notiziario è fornire informazioni specializzate a un pubblico specifico.

Nel mese di febbraio 2010, si interrompeva l'esperienza di un notiziario che aveva tentato, per più di sei anni consecutivi, di fornire informazioni di farmacovigilanza al pubblico degli operatori sanitari della ASL di Vercelli, con l'obiettivo di promuovere la cultura della segnalazione delle sospette reazioni avverse a farmaci.

Erano anni in cui il tasso di segnalazione delle sospette reazioni avverse a farmaco, in questa Azienda Sanitaria, aveva un valore tale da non poter essere confrontato né con quello nazionale né, tantomeno, con quello delle Regioni italiane sostanzialmente più virtuose.

Oggi, trascorsi alcuni anni in cui le risorse investite hanno prodotto i loro frutti, il tasso di segnalazione di questa Azienda Sanitaria non è certo più quello del 2010. Nell'anno 2015 la ASL VC è stata la prima Azienda piemontese per numero di segnalazioni inviate.

Oggi, è stata ripresa l'idea di un notiziario in grado di fornire una "informazione" specializzata, quella della farmacovigilanza, ad un pubblico specifico, quello degli operatori sanitari, che ha un ruolo importante da giocare nella raccolta delle informazioni, quelle relative alla sicurezza, indispensabili per la valutazione del rapporto

In questo numero

Per ri-cominciare	1
La farmacovigilanza	1
Le sospette reazioni avverse	2
Le modalità di segnalazione	2
La Rete Nazionale di Farmacovigilanza	3
I segnali di farmacovigilanza	3
Il monitoraggio addizionale	4

beneficio/rischio dei farmaci, nelle reali condizioni d'uso.

Il bollettino sarà come una sorta di terapia somministrata al bisogno, raggiungerà "velocemente" le caselle di posta elettronica degli operatori sanitari della ASL – medici, farmacisti, infermieri – in via diretta o attraverso i responsabili delle strutture, ed avrà una pagina web dedicata sul sito aziendale che ne renderà "veloce" l'accesso a tutti i numeri pubblicati.

Saranno veicolate le informazioni provenienti dalle Agenzie regolatorie, europea ed italiana, verranno riproposti i temi principali dei maggiori bollettini internazionali e saranno pubblicati i casi clinici più interessanti relativi alle segnalazioni ricevute.

La farmacovigilanza

La prima definizione del termine farmacovigilanza risale alla metà degli anni '70, quando un gruppo di farmacologi e tossicologi francesi lo utilizzò per definire l'attività che andavano promuovendo: "la valutazione del rischio di effetti indesiderati potenzialmente associati al trattamento farmacologico".

Erano ancora freschi i ricordi di quella che è stata la più famosa catastrofe della storia della farmacologia. Commercializzata nel 1957 e ritirata dal commercio nel 1961, la talidomide ha provocato decine di migliaia di anomalie fetali a causa della "finestra teratogena" tra il 34° e il 50° giorno dal concepimento, problematica che nessuno studio clinico avrebbe mai potuto evidenziare. È stata, infatti, la pubblicazione su Lancet della segnalazione del ginecologo australiano Mc Bride ad avanzare i primi sospetti sull'associazione tra assunzione di talidomide e anomalie del feto; un successivo studio caso-controllo dimostrò l'elevato rischio di sviluppare focomelia tra i nati esposti in gravidanza a talidomide.

Circa 30 anni dopo, una direttiva comunitaria del 2000, definisce la farmacovigilanza come l'insieme delle attività il cui obiettivo è quello di fornire, in modo continuativo, le migliori informazioni

possibili sulla sicurezza dei farmaci permettendo così l'adozione delle misure opportune e in tal modo assicurare che i farmaci disponibili sul mercato presentino, nelle condizioni di utilizzo autorizzate, un rapporto beneficio rischio favorevole per la popolazione.

La farmacovigilanza ha 4 obiettivi principali:

1. riconoscere, il più rapidamente possibile, nuove reazioni avverse a farmaci (ADR, dall'inglese Adverse Drug Reaction);
2. migliorare ed allargare le informazioni su ADR sospette o già note;
3. valutare i vantaggi di un farmaco su altri o su altri tipi di terapia;
4. comunicare l'informazione in modo da migliorare la pratica terapeutica.

Nel 1968 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha iniziato un programma per monitorizzare le ADR e rendere così possibile l'identificazione di quelle reazioni che per la loro rarità non potevano essere identificate dai trials clinici. A questo programma partecipano oggi oltre 60 nazioni, fra cui, dal 1975, anche l'Italia.

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.

Le sospette reazioni avverse (ADR)

Una prima definizione di reazione avversa a farmaco (ADR) è stata elaborata, circa trenta anni fa, dall'OMS che l'ha definita come "una risposta ad un farmaco che sia nociva e non intenzionale e che avviene a dosi che normalmente sono usate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia di una malattia o che insorga a seguito di modificazioni dello stato fisiologico".

Oggi la nuova normativa in materia di farmacovigilanza ha modificato la definizione di reazione avversa, intesa ora come "Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale".

Con tale definizione, che è indipendente dal tipo di uso del medicinale, tra le reazioni avverse oggetto di segnalazione, figurano anche quelle derivanti da errore terapeutico, abuso, misuso, uso off label, sovradosaggio ed esposizione professionale.

È, invece, definita come "grave" una reazione avversa che minaccia la sopravvivenza o che crea invalidità, incapacità o che provoca o prolunga il ricovero in ospedale.

Evento avverso è un qualsiasi episodio sfavorevole di natura medica che si verifichi in un paziente o in un soggetto al quale sia stato somministrato un prodotto farmaceutico e che non deve avere necessariamente una relazione causale con tale trattamento, caratteristica peculiare, quest'ultima, della reazione avversa.

Le modalità di segnalazione

Il sistema di segnalazione spontanea delle sospette reazioni avverse a farmaci da parte degli operatori sanitari si basa sulla compilazione di un'apposita scheda di segnalazione, facilmente reperibile sia sul sito web aziendale sia su quello dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), come modello cartaceo o in formato elettronico.

La scheda di segnalazione è una traccia che permette di riportare tutti gli elementi necessari alla valutazione del nesso di causalità tra evento osservato e farmaco sospetto.

È fondamentale riportare in maniera chiara e leggibile la descrizione della reazione osservata, la sua diagnosi ed i risultati di eventuali accertamenti diagnostici, nonché tutte le informazioni relative alla terapia farmacologica, suddividendo i farmaci tra sospetti e concomitanti, e alle condizioni cliniche che possono aver predisposto il paziente alla reazione avversa.

La data di insorgenza della reazione, insieme alle date di inizio e fine terapia, sono indispensabili perché consentono di stabilire la correlazione temporale tra assunzione del farmaco e reazione avversa; i riferimenti temporali ai farmaci assunti possono



Almeno il 5% dei ricoveri in Pronto Soccorso è dovuto ad una reazione avversa e almeno il 5% dei pazienti ricoverati in ospedale va incontro ad una ADR durante il ricovero.

Al momento della segnalazione non è necessaria la certezza della relazione causale tra evento osservato e farmaco somministrato, basta il semplice sospetto; sarà compito di un livello superiore la valutazione del nesso di causalità, mediante appositi strumenti.

Ovviamente, rientrano tra le ADR anche quegli eventi normalmente definiti come "effetti collaterali", in quanto trattasi di reazioni avverse di Tipo A, reazioni dose-dipendenti connesse all'azione farmacologica del medicinale.

Fin dal 1968 l'OMS ha organizzato un database per la raccolta delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaco, presso la sede di Uppsala, denominato VigiBase®.

permettere di rilevare, inoltre, reazioni avverse dovute ad interazione farmacologica.

È importante fare il possibile per riportare il nome commerciale del farmaco e non solo il principio attivo, sia per consentire eventuali accertamenti legati alla produzione dello stesso sia per consentire alle aziende farmaceutiche titolari del farmaco sospetto di assolvere ai numerosi obblighi di farmacovigilanza previsti.

Oggi è diventato ancora più facile inviare una segnalazione di farmacovigilanza.

VIGIFARMACO è la nuova piattaforma per la segnalazione via web delle reazioni avverse a farmaco; vi possono accedere sia gli operatori sanitari sia i cittadini.

Vigifarmaco dialoga con la Rete Nazionale di Farmacovigilanza attraverso il Responsabile locale.

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.

Le schede compilate possono essere inviate attraverso qualsiasi via – lettera, fax o posta elettronica – al Responsabile di Farmacovigilanza della ASL VC, i cui recapiti sono indicati nel box in ultima pagina del bollettino.

Recentemente, è stato reso disponibile da parte di AIFA anche un portale web attraverso il quale risulta possibile, sia agli operatori sanitari sia ai semplici cittadini, inserire online una sospetta reazione avversa a farmaco ed inoltrarla in maniera automatica al Responsabile di farmacovigilanza della propria ASL di riferimento. Quest'ultimo provvederà a validarla e a trasferirla nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

Il portale è raggiungibile all'indirizzo: www.vigifarmaco.it.

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

La Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)

L'attuale sistema italiano di farmacovigilanza si basa sulla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

Attiva dal novembre 2001, la rete garantisce da un lato la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci (ADR) e dall'altro la pronta e capillare diffusione delle informazioni diramate dall'AIFA in merito alla sicurezza dei farmaci, attraverso un network che coinvolge l'AIFA, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, le Unità Sanitarie Locali, gli Ospedali, gli Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico e le industrie farmaceutiche.

Dal 2006 le attività di farmacovigilanza sono state potenziate attraverso il consolidamento della rete nazionale ed il suo collegamento ad Eudravigilance e al Centro Organizzazione Mondiale della Sanità per il Monitoraggio Internazionale dei Farmaci di Uppsala (VigiBase®).

Il Responsabile di Farmacovigilanza che riceve la segnalazione ha il compito di valutarne la completezza, effettuare le eventuali integrazioni ed inserirne i dati nel sistema informatizzato della rete entro 7

giorni. Le segnalazioni di sospette ADR gravi registrate nel RNF vengano riversate a livello europeo entro 15 giorni dal ricevimento mentre le segnalazioni di sospette reazioni avverse non gravi vengano riversate nel data-base europeo entro 90 giorni dal ricevimento.

All'atto dell'acquisizione di una nuova scheda o del suo follow-up, il sistema invia automaticamente un messaggio di avviso alla Regione di competenza ed alle Aziende Farmaceutiche titolari dei farmaci indicati come sospetti informandoli che nella RNF è stata registrata una nuova segnalazione.

Il Responsabile di Farmacovigilanza informerà, invece, il segnalatore dell'inserimento dei dati nella RNF.

Dall'analisi dei dati presenti nelle banche dati di farmacovigilanza derivano le decisioni delle Agenzie Regolatorie nazionali ed internazionali in merito alle modalità d'uso dei farmaci (revoche, limitazioni, controindicazioni, etc.).

Il nuovo portale Vigifarmaco, permette al Responsabile di Farmacovigilanza di trasferire le segnalazioni ricevute alla RNF con estrema facilità.

La RNF è collegata con Eudravigilance, il data-base europeo in cui confluiscono tutte le segnalazioni di sospette ADR provenienti dai Paesi della CE.



La Rete Nazionale di Farmacovigilanza fa capo all'Agenzia Italiana del Farmaco.

I segnali di farmacovigilanza

Dall'analisi delle schede di segnalazione spontanea contenute all'interno della banca dati della RNF emergono i "Segnali di Farmacovigilanza".

L'analisi comprende sia una valutazione qualitativa caso per caso (case-by-case assessment), sia un'analisi quantitativa con tecniche di data-mining per arrivare ad una valutazione statistica del rischio (PRR = Proportional Reporting Ratio).

I segnali descritti hanno un carattere prematuro e l'obiettivo della loro pubblicazione è quello di dare un'informazione precoce di quanto contenuto nel sistema della segnalazione spontanea oltre che di attirare l'attenzione e la vigilanza del lettore.

Questi segnali, riguardanti una possibile associazione tra un evento avverso ed un farmaco, si basano su dati preliminari e non conclusivi e necessitano di ulteriori informazioni per confermare o meno l'associazione causale tra l'evento e il farmaco. Il rilevamento del segnale va infatti inteso come un primo passo nell'analisi di una possibile associazione tra un farmaco sospetto e l'evento avverso.

Lo studio delle reazioni avverse associate ad un farmaco è infatti un processo continuo che, a partire dalle prime segnalazioni, porta agli studi di farmacoepidemiologia e alla valutazione quantitativa del rischio.

Le associazioni farmaco-evento selezionate riflettono situazioni diverse: alcune sono reazioni non presenti sul foglio illustrativo e quindi considerate non note, altre sono già state segnalate ma sono probabilmente poco conosciute dai prescrittori, altre ancora

riflettono segnali evidenziati in altri paesi da Centri Nazionali di Farmacovigilanza.

Qualora questi segnali dovessero essere confermati, essi potrebbero portare a richiedere l'implementazione di tutta una serie di misure regolatorie che possono andare dall'aggiornamento delle informazioni di sicurezza di un prodotto al suo ritiro effettivo dal mercato.

I segnali indicano delle situazioni potenzialmente a rischio che richiedono un monitoraggio particolarmente attento dei pazienti e la segnalazione puntuale degli eventi.

Tra i segnali di farmacovigilanza emersi negli ultimi anni dall'analisi della Rete Nazionale di Farmacovigilanza si ricordano i seguenti:

- allopurinolo e rabdomiolisi;
- macrogol e rigetto del trapianto di rene per interazione con ciclosporina;
- rupatadina ed alterazioni della frequenza e del ritmo cardiaco;
- benzodiazepine e rabdomiolisi;
- incretine e pancreatite;
- pioglitazone e carcinoma vescica;
- inibitori di pompa protonica e impotenza;
- cortisonici e singhiozzo.

A livello internazionale, i segnali emersi dall'analisi della banca dati VigiBase® vengono pubblicati ogni bimestre sul bollettino edito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e denominato "WHO Pharmaceutical Newsletter".

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

Il monitoraggio addizionale

In osservanza a quanto previsto dalla nuova legislazione di farmacovigilanza, l'Unione Europea ha introdotto una nuova procedura per contrassegnare i medicinali che sono oggetto di uno stretto e specifico monitoraggio da parte delle agenzie regolatorie e che appunto rientrano nella denominazione di "medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale".

Si tratta in particolare di:

- medicinali contenenti nuove sostanze attive autorizzate in Europa dopo il 1 gennaio 2011;
- medicinali biologici (quali i vaccini e i derivati del plasma) e biosimilari, per i quali i dati di esperienza post commercializzazione sono limitati;
- prodotti la cui autorizzazione è subordinata a particolari condizioni o autorizzati in circostanze eccezionali;
- medicinali soggetti a studi sulla sicurezza dopo la concessione dell'AIC (risultati sull'uso a lungo termine o su reazioni avverse rare riscontrate nel corso della sperimentazione clinica).



Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale

Tali medicinali vengono identificati da un simbolo nero, un triangolo equilatero rovesciato, da includere nei fogli illustrativi e nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto, insieme ad una dicitura

standard per informare pazienti e operatori sanitari che il farmaco in questione è soggetto a monitoraggio addizionale.

Il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) si occupa di stilare ed aggiornare mensilmente la lista dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale, pubblicata sul sito dell'EMA.

Il sito è raggiungibile inserendo in un motore di ricerca la seguente chiave: "EMA list of medicines under additional monitoring"

Il triangolino nero	
FARMACI CHE LO DOVRANNO RIPORTARE	LE CATEGORIE
 105 medicinali per cui sarà necessaria una sorveglianza extra (per possibili reazioni avverse)	 Farmaci autorizzati dopo l'1 gennaio 2011 che contengono nuovi principi attivi Farmaci biologici per cui c'è una limitata esperienza dopo la messa in commercio Farmaci con approvazione condizionata o approvati in circostanze eccezionali Farmaci per cui l'azienda autorizzata all'immissione in commercio deve effettuare studi di sicurezza post-autorizzazione
OBBLIGATORIETÀ	
 Dall'autunno 2013	

Lo scopo è quello di raccogliere in maniera rapida ed efficace nuove informazioni sulla sicurezza, invitando gli operatori sanitari a segnalare tutte le sospette reazioni avverse osservate durante l'uso di questi farmaci.

La segnalazione di un effetto indesiderato aiuta le autorità competenti a stabilire se i benefici di un medicinale continuano a essere superiori ai suoi rischi, condizione che ne permette la commercializzazione.

ASL VC
 S.S. Risk Management
 Responsabile dr. Germano Giordano
 c.so M. Abbiate, 21
 13100 VERCELLI

Telefono:
 +39 0161 593120

Fax:
 +39 0161 593829

Posta elettronica:
 farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:
 dott. Roberto Corgnati

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

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

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 di nuova immissione in commercio;
- 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.

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



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 1, No. 2, Febbraio 2017



2015: ASL VC sugli scudi.

L'anno 2015 ha sorriso all'ASL VC per quanto riguarda la quantità e la qualità delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaci (ADR); il dato emerge dalla pubblicazione del Rapporto annuale di farmacovigilanza della Regione Piemonte.

In Italia nel 2015 sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) 49.655 segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADR) da farmaci e vaccini, equivalenti ad un tasso di 817 segnalazioni per milione di abitanti (s/Ma). Nella Regione Piemonte le segnalazioni sono state 3.510, equivalenti ad un tasso di segnalazione di 791 s/Ma. Nella ASL VC le segnalazioni sono state 407, equivalenti ad un tasso di segnalazione di 2.366 s/Ma; dato che colloca l'Azienda al primo posto tra le ASL/ASO piemontesi per numero di segnalazioni inserite.

La maggior parte delle segnalazioni sono pervenute dai medici ospedalieri (85%) e sono state classificate come gravi (51%). Sono stati coinvolti 407 soggetti, di cui il 56% femmine, principalmente di età uguale o superiore a 65 anni (60%).

I cinque principi attivi con maggior numero di segnalazioni sono stati: warfarin (4,8%), insulina glargine (4,4%), acido acetilsalicilico (ASA) (3,5%), amoxicillina/acido clavulanico (2,8%) e metformina/glibenclamide (2,5%). Warfarin, amoxicillina/acido clavulanico e ASA sono nei primi tre posti sia a livello regionale sia a

Rischio di scompenso acuto con i FANS

Uno studio multicentrico internazionale con disegno caso-controllo coordinato dai ricercatori dell'Università Bicocca di Milano e condotto nell'ambito del progetto europeo Interest Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Project individua un'associazione tra l'impiego di 27 farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi 4 inibitori selettivi della ciclossigenasi 2, e il ricovero per scompenso cardiaco.

L'analisi è stata condotta utilizzando 5 archivi di sistemi sanitari in 4 nazioni (Germania, Italia, Paesi Bassi, Regno Unito) che comprendevano complessivamente oltre 37 milioni di assistiti, e selezionando i pazienti sopra i 18 anni di età che avevano iniziato un FANS nel periodo 2000-2010.

Tra questi, i 92.163 casi di ricovero per scompenso cardiaco sono stati appaiati con 8.246.403 pazienti di controllo sulla base di età, genere e anno di ingresso nella coorte.

Rispetto a un'esposizione remota (6 mesi precedenti l'evento) a qualsiasi FANS, l'uso corrente (2 settimane precedenti) si associa a un aumento del rischio di ricovero per scompenso cardiaco (odds ratio 1,19, limiti di confidenza al 95% da 1,17 a 1,22). Considerando i

In questo numero

- 2015: ASL VC sugli scudi. 1
- Rischio di scompenso acuto con i FANS. 1
- Antibiotici fluoro-chinolonici sotto revisione. 2
- Monitoraggio delle gravidanze esposte a ellaOne® 2
- Ammonaps®: solo se non c'è alternativa. 2
- Anche gli integratori reagiscono ... 3
- FDA: reazioni allergiche a clorexidina. 3
- Farmaci in gravidanza: troppe aree sconosciute. 3
- Interazioni tra farmaci 4

livello nazionale.

Tra le ADR più segnalate 50 casi hanno riportato ipoglicemia (7,7%), 29 sopore (4,4%), 17 prurito (2,6%), 17 eritema (2,6%), 17 abuso di farmaci (2,6%), 16 bradicardia (2,4%), 15 vomito (2,3%), 14 aumento dell'INR (2,1%) e 14 rettorragia (2,1%).

Un sentito ringraziamento va a tutti coloro che hanno contribuito a tale successo, sia direttamente, con la segnalazione delle ADR, sia indirettamente, con la collaborazione fornita per il completamento delle informazioni cliniche inerenti i pazienti, così da migliorare notevolmente la qualità delle segnalazioni inserite nella RNF.

Approfondimento: http://www.aslvc.piemonte.it/images/downloads/servizi-prestazioni/Farmacovigilanza/Rapporto_VC_2015.pdf.

singoli farmaci, l'associazione con l'evento avverso era presente per 7 FANS tradizionali (diclofenac, ibuprofene, indometacina, ketorolac, naprossene, nimesulide, piroxicam) e 2 inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 (etoricoxib e rofecoxib) con un'odds ratio variabile da 1,16 (limiti di confidenza al 95% da 1,07 a 1,27) per il naprossene a 1,83 (limiti di confidenza al 95% da 1,66 a 2,02) per il ketorolac.

Il rischio non risultava influenzato dalla storia personale di scompenso.

E' stata evidenziata anche una dose-dipendenza: con diclofenac, etoricoxib, indometacina, piroxicam e rofecoxib il rischio era almeno doppio per ≥ 2 DDD (dose definita giornaliera).

Il meccanismo ipotizzato per spiegare la compromissione emodinamica sarebbe l'aumento delle resistenze periferiche e la riduzione della perfusione renale e filtrazione glomerulare, mediato dall'inibizione della sintesi di prostaglandine.

Approfondimento: Arfè A, Scotti L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016;354:i4857.

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.

EMA: antibiotici chinolonici e fluorochinolonici sottoposti a revisione.



L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha avviato una revisione sugli antibiotici fluorochinolonici e chinolonici per via sistemica e inalatoria al fine di valutare la persistenza di gravi effetti indesiderati che interessano principalmente i muscoli, le articolazioni e il sistema nervoso. Questi effetti indesiderati sono di particolare importanza quando i farmaci sono utilizzati per le infezioni meno gravi.

La revisione è stata richiesta dall'autorità dei medicinali tedesca (BfArM) a seguito di segnalazioni di effetti indesiderati a lungo termine presenti nel database di sicurezza nazionale e di letteratura pubblicata. Non sono state condotte in precedenza, a livello dell'Unione Europea, revisioni sulla persistenza degli effetti indesiderati, ma questi effetti indesiderati sono noti e presenti nelle informazioni sulla prescrizione di questi farmaci nell'UE.

Il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC), valuterà tutti i dati disponibili e determinerà se vi è la necessità di introdurre nuove misure per ridurre al minimo questi rischi o modificare l'utilizzo di questi farmaci.

Chinoloni e fluorochinoloni sono ampiamente prescritti nell'UE e sono opzioni importanti per il trattamento di infezioni batteriche gravi, pericolose per la vita. Gli operatori sanitari che utilizzano



Numerose sono state le campagne sull'uso corretto degli antibiotici, volte a scoraggiare il ricorso a questi farmaci quando non necessario al fine di contrastare l'incremento dell'antibiotico-resistenza.

questi farmaci devono continuare a seguire le informazioni ufficiali di prescrizione.

I pazienti che hanno delle domande circa il loro trattamento devono rivolgersi al proprio medico.

Per quanto riguarda i fluorochinoloni, nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza sono presenti 1.021 segnalazioni riguardanti patologie del sistema muscoloscheletrico (235 gravi) e 1.050 riguardanti patologie del sistema nervoso (7 decessi e 391 gravi). Tra le patologie muscoloscheletriche si osservano 456 tendiniti, 213 artralgie, 158 mialgie, 117 dolori tendinei; tra i traumatismi sono state segnalate 131 rotture e 56 lesioni di tendine.

AIFA: monitoraggio delle gravidanze esposte a ellaOne®.



ellaOne® (ulipristal acetato 30 mg) è stato approvato come contraccettivo di emergenza da assumersi entro 120 ore (5 giorni) da un rapporto sessuale non protetto o dal fallimento di altro metodo contraccettivo.

Sebbene riduca in modo significativo il rischio di gravidanza, ellaOne® non può prevenire tutte le gravidanze, pertanto una donna che ha assunto ellaOne® deve informare il suo medico nel caso in cui sia riscontrata una gravidanza.

Al fine di consentire il monitoraggio delle gravidanze esposte a ellaOne®, le Autorità Sanitarie Europee hanno richiesto alla ditta titolare HRA PHARMA l'apertura di un registro delle gravidanze per raccogliere tutte le informazioni disponibili sulla sicurezza da donne che hanno assunto ellaOne® in gravidanza o che hanno iniziato una gravidanza dopo aver assunto questo medicinale.

L'operatore sanitario che assista una donna che risulta essere stata esposta ad ellaOne® poco prima o durante una gravidanza, è invitato a consultare il sito web del registro delle gravidanze (<http://www.hra-pregnancy-registry.com/it/>) e a fornire ad HRA PHARMA tutte le informazioni disponibili.

In particolare, si invitano tutti gli operatori sanitari coinvolti nell'assistenza delle donne in gravidanza e gli operatori dei Centri per l'interruzione volontaria della gravidanza a chiedere sempre alle pazienti se abbiano assunto un contraccettivo di emergenza e, in caso affermativo, di quale prodotto si tratti.

Si ricorda che le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci, compreso il fallimento terapeutico, devono comunque essere inviate al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza il quale è tenuto a inserirle nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

AIFA: Ammonaps® da usare solamente in mancanza di alternativa.

L'uso di Ammonaps® (fenilbutirrato di sodio) è indicato come terapia adiuvante nel trattamento di lunga durata dei disturbi del ciclo dell'urea, compresa la carenza della sintetasi carbamilfosfatica, della transcarbamilasi dell'ornitina o della sintetasi arginino-succinica.

Presso lo stabilimento di produzione di Ammonaps® sono state riscontrate alcune deviazioni dalle norme di buona fabbricazione (GMP); tuttavia, non vi sono elementi che indichino un conseguente rischio per i pazienti ed inoltre sono già state intraprese misure correttive per risolvere i difetti individuati.

A scopo precauzionale, durante l'implementazione di tali misure, Ammonaps® compresse e granulato deve essere utilizzato solo quando, a giudizio del medico curante, non possono essere utilizzati altri medicinali contenenti sodio o glicerolo fenilbutirrato.

Nei pazienti con sondino nasogastrico o gastrostomia si può continuare a usare Ammonaps® granulato se la somministrazione del medicinale alternativo contenente fenilbutirrato risulta inappropriata.

L'Agenzia Italiana del Farmaco ha ritenuto di non esprimere la valutazione relativa alla "criticità" di Ammonaps® in considerazione della disponibilità sul mercato nazionale di un medicinale

alternativo, PheburaneSM, (autorizzato tuttavia solo come granulato) e dell'assicurazione fornita dal suo Titolare AIC circa la possibilità di sopperire adeguatamente alle richieste di fornitura del farmaco. Comunque, Ammonaps® granulato e compresse potrà essere prescritto nei casi in cui, a giudizio del medico curante, l'assunzione del medicinale alternativo possa rappresentare una criticità per la salute del paziente.

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. Usa www.vigifarmaco.it.

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

Anche gli integratori reagiscono ... il caso del riso rosso fermentato.

Gli integratori alimentari a base di riso rosso fermentato (Red yeast rice, RYR) sono spesso utilizzati da persone con elevati livelli di colesterolo. Il riso rosso fermentato contiene monacolina K, una molecola con una struttura chimica identica alla lovastatina. Per tale motivo, nonostante in letteratura siano stati pubblicati pochi studi che ne hanno valutato il profilo di sicurezza rispetto alle statine, il riso rosso fermentato viene spesso consigliato e usato da persone con elevati livelli di colesterolo e/o intolleranti alle statine.

Alcuni ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) hanno pubblicato sul British Journal of Clinical Pharmacology i risultati di uno studio che ha approfondito il profilo di rischio degli integratori contenenti riso rosso fermentato attraverso l'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse pervenute al sistema di fitosorveglianza coordinato dall'ISS.

Da aprile 2002 a settembre 2015 su un totale di 1.261 segnalazioni, 52 di queste, relative a 55 reazioni avverse, hanno riguardato integratori a base di riso rosso fermentato. In particolare, le reazioni riportate

consistevano in:

- mialgia e/o aumento della creatin-fosfochinasi (19);
- rabdomiolisi (1);
- reazioni gastrointestinali (12);
- danni al fegato (10);
- reazioni cutanee (9);
- altri tipi di reazioni (4).

L'età media dei 52 soggetti era di 64 anni, il 70% erano donne; in 13 casi (25%) la reazione ha richiesto il ricovero in ospedale e 28 pazienti (54%) stavano assumendo farmaci. La valutazione della relazione causale (cioè la probabilità dell'associazione tra reazione avversa e prodotto assunto) è risultata certa in 1 caso, probabile in 31 casi, possibile in 18, improbabile in 3 e non valutabile in 2 casi.

Ciò che emerge è dunque che il profilo di rischio del riso rosso fermentato è simile a quello delle statine.

Nel 2013 l'Agenzia francese per la sicurezza alimentare (Anses), dopo avere ricevuto 25 segnalazioni di eventi indesiderati a carico dei muscoli e del fegato, aveva già lanciato un appello a non assumere questi integratori, soprattutto in alcune categorie di pazienti.

Dal 2002 è attivo in Italia un sistema di sorveglianza delle reazioni avverse a prodotti di derivazione naturale che fa capo all'Istituto Superiore di Sanità, basato sulla segnalazione spontanea.



Il riso rosso fermentato è spesso pubblicizzato come prodotto naturale ipocolesterolemizzante privo di effetti collaterali.

Approfondimento: <https://www.anses.fr/fr/content/nutrivigilance-%E2%80%99anses-met-en-consultation-avis-sur-les-compl%C3%A9ments-alimentaires-%C3%A0-base>

Warning FDA su reazioni allergiche gravi a carico di clorexidina.

La Food and Drug Administration (FDA) ha allertato gli operatori sanitari sui rischi di reazioni allergiche rare ma gravi scatenate da disinfettanti per la pelle contenenti clorexidina gluconato, in commercio come prodotti da banco (Otc). Anche se rare, le segnalazioni di casi gravi sono aumentate negli ultimi anni: 52 i casi di anafilassi registrati negli ultimi 45 anni (1969-2015) tutti gravi, 26 in pericolo di vita di cui 2 hanno comportato il decesso.

Alla luce di questi dati l'ente USA ha deciso di chiedere ai produttori di aggiungere etichette che avvertano di questo rischio. La comunicazione dell'FDA chiarisce che la clorexidina gluconato è presente in prodotti da banco per la disinfezione e la preparazione della pelle prima di un intervento chirurgico o di iniezioni per ridurre i batteri che possono scatenare infezioni, ma anche nei collutori per trattare la gengivite o malattia parodontale. I prodotti sono in genere disponibili come soluzioni, lavaggi, spugne e tamponi.

L'FDA, inoltre, raccomanda agli operatori sanitari di chiedere sempre ai pazienti se hanno mai avuto una reazione allergica a qualsiasi antisettico prima di raccomandare o prescrivere un prodotto contenente clorexidina gluconato e, nel caso, considerare prodotti disinfettanti alternativi come iodopovidone, alcool, benzalconio cloruro, benzetonio cloruro, o paraclorometaxilenolo.

Le reazioni possono verificarsi entro pochi minuti di esposizione; i sintomi includono dispnea o difficoltà di respirazione, gonfiore del viso e orticaria, che possono progredire rapidamente a sintomi più gravi, oppure grave rash cutaneo o shock anafilattico.

Approfondimento: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm530975.htm>.

Farmaci in gravidanza: ancora troppe aree sconosciute.

C'è un sostanziale divario tra le conoscenze scientifiche sulla farmacocinetica in gravidanza e le conseguenze cliniche dei farmaci utilizzati, secondo uno studio pubblicato su PLoS Medicine e firmato dai ricercatori dell'Hospital for Sick Children di Toronto, in Canada.

Oltre il 90% delle gestanti assume almeno un farmaco durante la gravidanza, sia prescritto sia da banco; tuttavia, non sempre sono disponibili le informazioni su se o come regolare il dosaggio per compensare i cambiamenti fisiologici che si verificano in gestazione.

Sono state misurate le modifiche nella farmacocinetica in termini di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione del medicinale assunto durante la gravidanza e/o il risultante impatto clinico di tali cambiamenti; per i diversi farmaci si osserva una riduzione di attività, specie a causa di un aumento dell'escrezione.

Tuttavia, solo pochi studi descrivono i possibili effetti clinici associati all'alterata farmacocinetica di un farmaco assunto in gravidanza. Per i medici è essenziale conoscere tali modifiche in modo da poter valutare in modo consapevole le potenziali implicazioni cliniche.

Recenti modifiche apportate dalla FDA alla normativa per l'etichettatura dei farmaci in gravidanza e allattamento, che sostituiscono le precedenti categorie contrassegnate da lettere (A, B, C, D, X) con una descrizione dei potenziali benefici e rischi aprono la strada a strategie comuni che hanno l'obiettivo di colmare le lacune attualmente presenti.

Approfondimento: PLOS Medicine, DOI:10.1371/journal.pmed.1002160
PLOS Medicine, DOI:10.1371/journal.pmed.1002161

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

Interazioni tra farmaci.

Molti farmaci sono in grado di ridurre o aumentare il proprio metabolismo o quello di altri farmaci principalmente attraverso un aumento o una riduzione degli enzimi coinvolti.

La contemporanea assunzione di due o più farmaci, tutti substrati dell'enzima ossidasi, può portare all'aumento delle concentrazioni plasmatiche di uno di essi, con potenziali rischi per la salute del paziente, anche se metabolizzatore normale.

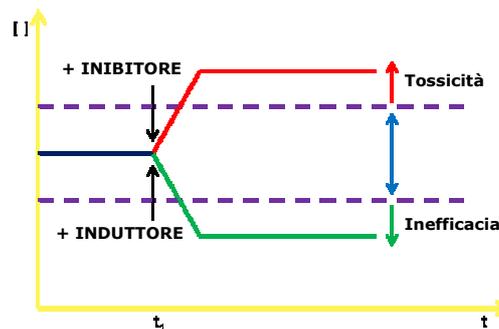
Esistono poi farmaci che, oltre ad essere substrati di uno o più di tali isoenzimi, ne sono induttori o inibitori. Per prevenire una ADR di Tipo F (Failure), l'assunzione di un induttore enzimatico richiederà l'aumento della dose del farmaco metabolizzato dall'isoenzima indotto durante il periodo di co-somministrazione. La successiva interruzione della somministrazione dell'induttore richiederà una riduzione della dose del farmaco substrato, onde evitare il rischio di un effetto tossico da sovradosaggio (ADR di Tipo A – Augmented). Per contro, l'assunzione di un inibitore enzimatico in associazione ad un farmaco substrato deve prevedere una strategia terapeutica opposta.

Altre interazioni coinvolgono l'escrezione dei farmaci ed avvengono a livello renale, in particolare per la secrezione tubulare. La chinidina ed il verapamil, inibendo la secrezione tubulare della digossina, ne aumentano la concentrazione plasmatica e possono causare intossicazioni da digitale (ADR di Tipo A); competendo con la gentamicina, la furosemide ne aumenta l'effetto nefrotossico.

Vi sono poi molti esempi di ADR dovute a interazioni farmacodinamiche; queste possono essere distinte in azioni dirette, da parte del farmaco che induce l'interazione (e avvenire a livello dello stesso sito d'azione), e indirette. Tra le prime rientra l'aumento del rischio di emorragia da warfarin, per associazione con

anabolizzanti, clofibrato, corticosteroidi, estrogeni e tetracicline. Importante interazione farmacodinamica, nota nella letteratura anglosassone come "triple whammy" è l'aumento del rischio di insufficienza renale per associazione di un diuretico, di un antipertensivo (ACE o ARB-inibitore) e di un FANS (o ASA a basse dosi), soprattutto nei pazienti anziani.

Esistono associazioni che, esponendo il paziente a gravi rischi (emorragie da anticoagulanti orali e FANS), dovrebbero essere utilizzate solo in caso di effettiva necessità e in mancanza di



Variazione della concentrazione plasmatica di un farmaco in seguito all'aggiunta in t_1 di un inibitore (linea rossa) oppure di un induttore enzimatico (linea verde).
Linee tratteggiate = finestra terapeutica.

alternative o andrebbero effettuate solo in condizioni in cui sia possibile monitorare il paziente (amiodarone e anticoagulanti orali se monitoraggio continuo dell'INR).

Tra le segnalazioni di sospetta ADR pervenute nel 2015 alla ASL VC, il 23% dei casi con più di un farmaco nell'anamnesi farmacologica hanno rivelato un'interazione quale possibile causa della ADR, mentre nel 55% delle segnalazioni l'interazione poteva avere un effetto diverso dalla ADR segnalata.

Approfondimento: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de444e9eb4bc084905c917c902a805f.pdf

ASL VC
S.S. Risk Management
Responsabile dr. Germano Giordano
c.so M. Abbiate, 21
13100 VERCELLI

Telefono:
+39 0161 593120

Fax:
+39 0161 593829

Posta elettronica:
farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:
dott. Roberto Corgnati

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

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

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 di nuova immissione in commercio;
- 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.

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



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 1, No. 3, Marzo 2017



RCP: c'è ancora da lavorare.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) è la fonte di informazione ufficiale su un farmaco per gli operatori sanitari dell'Unione Europea. Gli RCP sono parte integrante del processo di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e costituiscono la base di informazioni per gli operatori sanitari su come utilizzare il medicinale in modo sicuro ed efficace. Informazioni specifiche di sicurezza concernenti l'uso in gravidanza, allattamento ed età fertile nonché gli effetti specifici sulla fertilità sono descritte in un'apposita sezione dell'RCP, il cui contenuto è stabilito dalla Commissione Europea per i farmaci a registrazione centralizzata.

Uno studio ha effettuato una valutazione specifica della sezione dedicata a gravidanza e allattamento di 534 RCP di farmaci autorizzati con procedura centralizzata. I risultati hanno dimostrato che le informazioni importanti per l'uso di farmaci durante la gravidanza e l'allattamento non è presente negli RCP europei. Degli RCP analizzati, circa il 90% non ha menzionato se il farmaco attraversa la barriera placentare, quasi il 70% ha dichiarato che non vi era alcuna esperienza clinica nell'uso del farmaco durante la gravidanza e oltre il 60% ha indicato che l'escrezione del farmaco nel latte umano era sconosciuta. Le raccomandazioni per l'uso del farmaco durante la gravidanza e l'allattamento erano ambigue in quasi il 60% e il 20% di RCP, rispettivamente.

Gli autori dello studio concludono affermando che dovrebbe essere

In questo numero

RCP: c'è ancora da lavorare.	1
I criteri STOPP&START.	1
Inibitori SGLT2 e rischio amputazioni.	2
Revisione dell'antitumorale docetaxel.	2
Nuova revisione di valproato in età fertile.	2
Antitrombotici ed ematomi subdurali.	3
FANS e rischio cardiovascolare.	3
Iperkaliemia da spironolattone e ACE/ARB.	3
Interazione tra antagonisti della vit. K e FANS.	4

incentivata la raccolta di dati successivamente all'AIC dei medicinali sull'esposizione agli stessi durante la gravidanza e l'allattamento e le informazioni acquisite dovrebbero essere tempestivamente incluse nelle fonti di informazione ufficiali (RCP) per tenerle aggiornate e per assistere l'operatore sanitario durante il processo decisionale relativo alla scelta del farmaco con il miglior rapporto beneficio/rischio.

La farmacovigilanza gioca un ruolo fondamentale nella raccolta delle informazioni sulla sicurezza nella fase post-autorizzazione.

Approfondimento: Arguello P. et al. Assessing the information in the Summaries of Product Characteristics for the use of medicines in pregnancy and lactation. Br J Clin Pharmacol 2014; 79(3): 537-44.

Inappropriatezza prescrittiva in geriatria: i criteri STOPP&START.

La gestione della terapia farmacologica nel paziente geriatrico è un aspetto critico sempre più rilevante. L'inappropriatezza relativa alla prescrizione sbagliata nell'anziano di farmaci che incrementano significativamente il rischio di eventi avversi è uno dei principali fattori di rischio per ospedalizzazione, morte e ampio utilizzo di risorse economiche e sanitarie.

Considerando che la gran parte degli eventi avversi ai farmaci è prevenibile, uno strumento di rilevazione delle inappropriatezze prescrittive nell'anziano è fondamentale per migliorare la qualità di assistenza del paziente.

Il metodo STOPP&START è un sistema di valutazione basato su due tipologie di criteri: classi di farmaci da non prescrivere nel paziente anziano (STOPP: Screening Tool of Older Person's Prescriptions) e classi di farmaci che sarebbero da prescrivere (START: Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment).

In Italia presso le Unità Operative Geriatria A e B dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, tra settembre 2015 e febbraio 2016, è stato condotto uno dei primi studi osservazionali con la seconda versione dei criteri STOPP&START.

Tra le inappropriatezze nelle terapie domiciliari secondo i criteri STOPP si sono visti: benzodiazepine prescritte senza una durata specifica anche quando questa era definita, farmaci assunti senza indicazione clinica a supporto (inibitori di pompa protonica e allopurinolo), presenza concomitante in terapia di antagonisti dell'aldosterone e farmaci risparmiatori di potassio senza monitoraggio semestrale della potassiemia e infine l'uso di ticlopidina (nonostante l'esistenza di farmaci alternativi di maggiore efficacia e con meno effetti collaterali).

Per quanto riguarda le mancate prescrizioni secondo i criteri START: il 30% dei pazienti non si era sottoposto alla vaccinazione antinfluenzale l'anno precedente, nessuno si era mai vaccinato contro lo pneumococco e in nessuna lettera di dimissione si raccomandava l'esecuzione dei vaccini. E poi, la mancata supplementazione di vitamina D e calcio in pazienti a rischio di carenza, la mancata prescrizione di una terapia antiaggregante, di statine e di ACE inibitori.

Approfondimento – Focus Farmacovigilanza 2017; 96(3): 1.

<http://www.farmacovigilanza.eu/content/inappropriatezza-prescrittiva-geriatria-i-criteri-stopstart>.

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.

Inibitori SGLT2: rischio potenziale di amputazione delle dita del piede.



L'Agenzia europea dei medicinali (EMA) sta informando sul potenziale aumento del rischio di amputazione degli arti inferiori (che riguarda soprattutto le dita del piede) in pazienti che assumono gli inibitori SGLT2 canagliflozin, dapagliflozin e empagliflozin, utilizzati per il diabete di tipo 2.

Ai pazienti che assumono questi medicinali si ricorda di effettuare un regolare controllo dei piedi, e di seguire i consigli del proprio medico sulla cura preventiva di routine del piede. I pazienti devono anche informare il medico se notano eventuali ferite o scolorimento, o se i piedi sono molli o doloranti.

La revisione degli inibitori SGLT2 è stata avviata a seguito di un aumento delle amputazioni degli arti inferiori (che riguarda soprattutto le dita del piede) in pazienti che assumevano canagliflozin in due studi clinici, CANVAS e CANVAS-R. Gli studi, che sono ancora in corso, coinvolgevano pazienti ad alto rischio di problemi cardiaci, e confrontavano canagliflozin con il placebo.

Tutti i pazienti con diabete, in particolare quelli con diabete scarsamente controllato e con problemi cardiaci e dei vasi sanguigni, sono a più alto rischio di infezione e ulcere che possono



Gli inibitori del SGLT2 sono una nuova classe di farmaci per la cura del diabete che agiscono bloccando il riassorbimento del glucosio nei tubuli renali, determinandone così l'eliminazione dall'organismo.

portare ad amputazioni. Non è ancora chiaro il meccanismo con cui canagliflozin può aumentare il rischio di amputazione.

Non è stato osservato aumento di amputazioni degli arti inferiori in studi con gli altri medicinali della stessa classe, dapagliflozin e empagliflozin. Tuttavia, i dati ad oggi disponibili sono limitati e il rischio potrebbe riguardare anche questi medicinali.

Dagli studi in corso con canagliflozin, dapagliflozin e empagliflozin sono attesi ulteriori dati.

Approfondimento: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/SGLT2_EMA_IT_24.02.2017.pdf

EMA: revisione del farmaco anticancro docetaxel.



EMA: nuova revisione dell'uso di valproato in gravidanza e nell'età fertile.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) sta investigando il medicinale anticancro docetaxel a seguito di casi di enterocolite neutropenica che si sono verificati in Francia, molti dei pazienti erano stati trattati per un cancro mammario operabile.

L'enterocolite neutropenica è una grave condizione infiammatoria dell'intestino, associata a neutropenia; si tratta di un effetto collaterale del docetaxel noto e raro (1/10.000).

Una valutazione preliminare del Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) indica che la frequenza di questi effetti collaterali non è aumentata negli ultimi due anni. E' in corso una valutazione completa dei dati disponibili e le conclusioni finali saranno pubblicate quando la revisione sarà completata.

Il docetaxel è un'importante opzione terapeutica che ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza nei pazienti affetti da cancro. Mentre la revisione è in corso, l'EMA raccomanda ai medici di continuare a prescrivere questo medicinale in accordo a quanto previsto dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto vigente, incluse le raccomandazioni dettagliate per la prevenzione e la gestione della neutropenia.

I pazienti che hanno qualsiasi domanda circa il loro trattamento devono parlare con il proprio medico.

La revisione di docetaxel è effettuata nel contesto di un segnale di sicurezza. Un segnale di sicurezza riguarda un nuovo o non completamente documentato evento avverso potenzialmente causato da un farmaco e che necessita di ulteriori approfondimenti.

Approfondimento: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Docetaxel_IT_10.03.2017.pdf

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha iniziato una revisione relativa all'uso dei medicinali contenenti valproato nel trattamento di donne e ragazze in età fertile o in gravidanza. Questi farmaci sono approvati a livello nazionale in UE per il trattamento dell'epilessia, del disturbo bipolare e in alcuni paesi per l'emicrania e sono stati già rivalutati in passato da parte dell'Agenzia.

La precedente revisione dell'EMA nel 2014 ha portato a introdurre alcune misure volte a rafforzare le avvertenze e le limitazioni all'utilizzo dei farmaci a base di valproato in donne e ragazze, a causa del rischio di malformazioni e di problemi legati allo sviluppo nei bambini che sono esposti al valproato durante la gestazione. Sebbene talvolta non ci siano alternative all'uso di valproato, queste misure sono finalizzate a garantire che i pazienti siano consapevoli dei rischi legati all'assunzione di valproato e che lo assumano solo quando è strettamente necessario.

Alcuni Stati membri dell'UE hanno successivamente effettuato ulteriori valutazioni relative all'impatto delle misure a livello nazionale e hanno sollevato dubbi sull'efficacia delle stesse nell'aumentare la consapevolezza dei pazienti e ridurre l'utilizzo del valproato al solo uso appropriato nelle sue varie indicazioni.

L'Agenzia Regolatoria Francese (ANSM) ha pertanto chiesto all'EMA di riesaminare l'efficacia di queste misure e valutare se ulteriori azioni a livello UE siano ritenute necessarie per ridurre al minimo i rischi nelle donne in età fertile o in gravidanza.

Approfondimento: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Valproate_IT_10.03.2017.pdf

<http://www.aifa.gov.it/content/aggiornamento-degli-strumenti-di-minimizzazione-del-rischio-correlato-all%E2%80%99uso-del-valproato->

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. Usa www.vigifarmaco.it.

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

Farmaci antitrombotici e rischio di ematoma subdurale.

L'incidenza degli ematomi subdurali, segnalata per essere in aumento, è associata ad un utilizzo crescente di farmaci antitrombotici. È quanto dimostrato da David Gaist del dipartimento di neurologia dell'Università di Odense e dagli altri autori di uno studio pubblicato su JAMA.

In questo studio, le analisi caso-controllo e descrittive sono state effettuate basandosi sui dati relativi alla popolazione nazionale e regionale in Danimarca. Gli autori hanno fatto riferimento a 10.010 casi di ematoma subdurale su un campione complessivo di 400.380 controlli, assumendo come periodo di riferimento gli anni dal 2000 al 2015.

Dei 10.010 casi di ematoma subdurale considerati, 3.462 riguardavano donne (34,6%) e l'età media era di 69,2 anni. L'assunzione di farmaci antitrombotici, complessivamente, è stata riscontrata nel 47,3% dei casi, mentre la mortalità a 30 giorni si è verificata nel 16,1% dei pazienti. Tra i casi di ematoma subdurale sono state osservate, per alcuni disturbi, frequenze più elevate di comorbilità, in particolare per quanto riguarda le malattie indicative di un'assunzione elevata di alcol (17,6% dei casi

vs 4,6% dei controlli), l'ipertensione (54,0% vs 46,3%), ictus (14,2% vs 6,8%), epilessia (6,6% vs 1,8%), demenza (5,8% vs 2,7%), insufficienza renale cronica (2,9% vs 1,5%), malattia epatica cronica (2,6% vs 1,0%) e coagulopatia (0,5% vs 0,2%).

Il rischio di ematoma subdurale risulta significativo se associato all'uso di farmaci antitrombotici, in particolare per gli antagonisti della vitamina K (VKA) (odds ratio 3,69). Le probabilità più alte, maggiori nelle donne che negli uomini e soprattutto tra i pazienti più anziani, sono state associate all'uso combinato di un VKA e un farmaco antiaggregante. Il rischio di ematoma subdurale associato al concomitante uso di farmaci antitrombotici è infatti variabile tra i diversi regimi: basso con l'uso concomitante di aspirina a basso dosaggio e dipiridamolo, moderato nel caso di clopidogrel e un anticoagulante orale diretto, elevato quando un VKA è assunto in concomitanza con un farmaco antiaggregante. Il maggior ricorso a questi farmaci è stato correlato all'aumento dell'incidenza degli ematomi subdurali, da 10,9 casi su 100.000 persone/anno nel 2000 a 19,0 nel 2015.

Il rischio di sanguinamento è evidente anche per i nuovi anticoagulanti orali (NAO), soprattutto per via delle interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche che ne modificano il profilo ematico.



Il rischio di sanguinamento continua ad essere uno dei principali problemi che emergono dall'analisi delle segnalazioni di reazione avverse inviate ai centri.

Approfondimento: JAMA. 2017;317(8):836-846. doi:10.1001/jama.2017.0639.

FANS e rischio cardiovascolare, uno studio danese.



La metanalisi CNT (Coxib and traditional Nsaid trialists' collaboration) pubblicata nel 2013 su The Lancet aveva dimostrato che il rischio cardiovascolare legato a diclofenac e ibuprofene a dosi elevate è simile a quello dei coxib, mentre quello del naprossene è inferiore rispetto agli altri FANS (The Lancet 2013;382:769-79).

Ora, uno studio danese pubblicato sulla rivista European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy pone l'attenzione su un significativo aumento di rischio di arresto cardiaco correlato all'uso di FANS in dosaggi finora considerati sicuri.

Lo studio ha esaminato tutti i quasi 29.000 pazienti con arresto cardiaco extraospedaliero censiti tra il 2001 e il 2010 nell'apposito registro nazionale, raccogliendo anche tutti i dati delle ricette per FANS presentate nelle farmacie danesi a partire dal 1995, comprendendo sia le molecole non selettive (diclofenac, naprossene, ibuprofene) sia gli inibitori selettivi della COX-2 (rofecoxib, celecoxib).

L'uso di FANS è risultato essere associato a un incremento del 31% del rischio di arresto cardiaco; stessa percentuale è associata all'ibuprofene, mentre per il diclofenac l'aumento di rischio relativo sarebbe del 50%.

Al di là delle limitazioni di questo studio, si conferma che i FANS, in generale, non dovrebbero essere utilizzati in pazienti con malattia cardiovascolare documentata e/o ad alto rischio e che il naprossene pare il FANS più sicuro, probabilmente perché ha effetti protettivi che contrastano la potenziale cardiotossicità.

Approfondimento: Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2017; 3: 100-7.

Iperkaliemia associata a spironolattone e antipertensivi ACE o ARB.



L'agenzia regolatoria del Regno Unito (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency - MHRA) ha recentemente notato un aumento delle segnalazioni di iperkaliemia correlate all'uso di spironolattone in associazione a farmaci inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB).

In Nuova Zelanda, il Centro per il monitoraggio delle reazioni avverse (CARM) ha ricevuto cinque casi di iperkaliemia associate all'uso concomitante di spironolattone e di un ACE o un ARB, negli ultimi 12 anni.

Spironolattone è un diuretico risparmiatore di potassio indicato per una serie di condizioni tra cui l'ipertensione essenziale e l'insufficienza cardiaca congestizia. Gli ACE/ARB possono ridurre la perdita di potassio attraverso i reni e sono spesso utilizzati per la gestione dei pazienti con malattie cardiache e ipertensione.

Il rischio di una grave iperkaliemia deve essere considerato con l'uso concomitante di spironolattone e un ACE o ARB, soprattutto in pazienti con insufficienza renale. Se è necessaria la co-somministrazione, devono essere utilizzati i più bassi dosaggi efficaci di spironolattone e ACE o ARB.

I livelli sierici di potassio e la funzione renale devono essere monitorati regolarmente dopo l'inizio della terapia e quando si aumenta la dose. Il trattamento con spironolattone deve essere interrotto o temporaneamente sospeso in pazienti iperkaliemici.

Approfondimento:

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/Sep2015/Medicines&Hyperkalaemia.htm>

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/spironolactone-and-renin-angiotensin-system-drugs-in-heart-failure-risk-of-potentially-fatal-hyperkalaemia>

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

Sanguinamenti da antagonisti della vitamina K: non solo i FANS incidono.

Con l'uso concomitante di un antagonista della vitamina K (acenocumarolo e warfarin) (AVK o VKAs) e di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) può aumentare il rischio di emorragia. Il rischio di emorragia del tratto gastrointestinale superiore è aumentata da 2 a 4,5 volte in confronto a acenocumarolo da solo e da 2 a 3 volte rispetto a warfarin da solo.

Nei pazienti in terapia con AVK si dovrebbe generalmente evitare il trattamento con FANS. Il monitoraggio dell'INR non è una metodologia sufficiente per monitorare il rischio di emorragia, poiché i FANS alterano anche la funzionalità dei trombociti. Se l'uso concomitante non può essere evitato, sarebbe buona cosa considerare un trattamento gastroprotettivo con inibitori della pompa protonica (ad esempio lansoprazolo, omeprazolo o pantoprazolo).

AVK e FANS interferiscono con il sistema della coagulazione del sangue, anche se attraverso meccanismi diversi: i primi inibendo la vitamina k-epossidoreduttasi, i secondi inibendo la sintesi di prostaglandine coinvolte nell'aggregazione piastrinica. Inoltre, i FANS danneggiano la mucosa gastrointestinale, contribuendo all'aumento del rischio emorragico gastrointestinale in pazienti trattati con AVK.

Inoltre, sia gli AVK sia diclofenac, ibuprofene e meloxicam (ma anche celecoxib, valdecoxib e parecoxib) sono metabolizzati dal CYP2C9 e l'inibizione competitiva potrebbe in teoria diminuire la clearance di warfarin e di acenocumarolo; infatti, anche i FANS COX-2 selettivi non sembrano offrire alcun vantaggio rispetto a quelli non selettivi rispetto al rischio di sanguinamento gastrointestinale in combinazione con AVK.

Anche con l'uso concomitante di AVK e farmaci antidepressivi della classe degli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (ISRS o

SSRI) può aumentare il rischio di emorragia, per un effetto additivo o sinergico sulla coagulazione del sangue.

Con l'uso concomitante devono essere attentamente monitorati i segni di sanguinamento clinici e di laboratorio (concentrazione di emoglobina nel sangue); il monitoraggio del solo INR non è di misura sufficiente per valutare il rischio di sanguinamento.

Uno studio retrospettivo ha osservato un aumentato rischio di sanguinamento tra i pazienti in terapia con warfarin che hanno ricevuto co-trattamenti con antidepressivi SSRI rispetto al solo



Anche diversi alimenti possono interagire con il warfarin, potenziandone l'effetto anticoagulante: tra questi il mango e i succhi di pompelmo e di mirtillo.

Avocado e latte di soia possono, invece, aumentare il rischio di trombosi.

warfarin: gli SSRI sono stati associati ad un rischio di sanguinamento notevolmente superiore rispetto ai non-SSRI (OR 2,6; 95% CI 1,5-4,3 e OR 1,2; 95% CI 0,3-4,3).

Uno studio osservazionale caso-controllo ha osservato che i trattati con warfarin hanno avuto una maggiore probabilità di sanguinamento gastrointestinale dopo l'avvio del citalopram (OR = 1,73; 95% CI: 1,25-2,38), della fluoxetina (OR = 1,63; 95% CI: 1,11-2,38), della paroxetina (OR = 1,64; 95% CI: 1,27-2,12), ma anche dell'amitriptilina (OR = 1,47; 95% CI: 1,02-2,11).

Approfondimento: JAMA Intern Med. 2014 Jun;174(6):947-53. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.946.

ASL VC

S.S. Risk Management
Responsabile dr. Germano Giordano
c.so M. Abbiate, 21
13100 VERCELLI

Telefono:

+39 0161 593120

Fax:

+39 0161 593829

Posta elettronica:

farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:

dott. Roberto Corgnati

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

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

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 di nuova immissione in commercio;
- 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.

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



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 1, No. 4, Maggio 2017



La vaccinovigilanza: ruolo e obiettivi.

I vaccini rappresentano una delle principali risorse in termini di salute pubblica ed individuale, per il loro rilevante impatto non solo sulla prevenzione di numerose malattie infettive, ma anche sullo stato di salute generale della popolazione. Nel corso del tempo, infatti, questi medicinali hanno contribuito alla notevole riduzione della morbosità e della mortalità, soprattutto in età infantile, ed alla riduzione della diffusione (fino all'eradicazione, come nel caso del vaiolo) di malattie infettive trasmissibili potenzialmente letali o invalidanti, con conseguente marcata riduzione dei costi umani, economici e sociali.

Poiché la popolazione target è rappresentata prevalentemente da soggetti sani, per la maggior parte di età pediatrica, il livello accettabile di rischio relativo ai vaccini è inferiore a quello degli altri prodotti medicinali. Inoltre, le fasce di età maggiormente coinvolte nelle campagne di immunizzazione sono caratterizzate dall'insorgenza di specifiche patologie età correlate. Queste peculiarità dei vaccini rendono necessarie attività di farmacovigilanza post-marketing che vadano oltre quelle routinarie, al fine di monitorare e valutare adeguatamente gli eventuali rischi.

Per vaccinovigilanza si intende l'insieme delle attività di farmacovigilanza relative alla "raccolta, valutazione, analisi e comunicazione degli eventi avversi che seguono l'immunizzazione (Adverse Event Following Immunization AEFI)". In termini più ampi, la farmacovigilanza e la vaccinovigilanza rappresentano un insieme complesso di attività finalizzate a valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla sicurezza dei prodotti medicinali e ad accertare che il rapporto beneficio/rischio (B/R) si mantenga favorevole nel corso del tempo. La vaccinovigilanza rappresenta, pertanto, uno strumento utile per monitorare l'uso sicuro dei vaccini, in quanto permette, anche dopo l'approvazione e l'immissione in commercio del prodotto medicinale, di controllarne costantemente efficacia e tollerabilità.

Le Good Pharmacovigilance Practices (GVP) prevedono che le aziende produttrici di vaccini e di farmaci elaborino nel corso della "vita" del prodotto:

- il Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER), che racchiude la presentazione e la discussione dei dati relativi alla sicurezza (reazioni avverse, segnali e rischi) ed include la valutazione del beneficio basata sui dati di efficacy ed effectiveness;
- il Risk Management Plan (RMP), che descrive il risk management system adottato dall'azienda, ossia l'insieme delle attività di farmacovigilanza e degli interventi atti a identificare, caratterizzare, prevenire e minimizzare i rischi relativi al prodotto;

In questo numero

Vaccinovigilanza: ruolo e obiettivi.	1
Paroxetina pericolosa negli under 18.	2
Cobimetinib: rischio emorragie e rabdomioli.	2
Selexipag: conclusa la revisione europea.	2
Vaccini antirotavirus e intussuscezione.	3
NAO: ancora sul sanguinamento GI.	3
Attacchi di panico con levotiroxina.	3
Contracezione emergenza e inibitori enzimatici.	4

- i Post-Authorization Safety Studies (PASS), studi interventistici o non-interventistici che hanno l'obiettivo di identificare, caratterizzare o quantificare un rischio, confermare il profilo di sicurezza o valutare l'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio (risk management measures) e che vengono condotti dalle aziende titolari dell'AIC, su base volontaria o per imposizione dell'autorità regolatoria.

La vaccinovigilanza dell'Autorità regolatoria viene effettuata attraverso la raccolta e l'analisi delle segnalazioni spontanee di AEFI, tramite le quali possono emergere segnali che necessitano di approfondimento per essere smentiti o confermati e quantificati in termini di rischio, attraverso la conduzione di studi specifici di farmacoepidemiologia.

Gli AEFI sono segnalati spontaneamente da medici, operatori sanitari e pazienti e vengono raccolti nel database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), istituita nel 2001. La segnalazione di uno o più sospetti AEFI può essere effettuata online attraverso la piattaforma dell'Agenzia Italiana del Farmaco denominata Vigifarmaco oppure inviando il modulo cartaceo debitamente compilato via posta (o fax o e-mail) al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza del segnalatore.

La disponibilità di tutti questi dati permette di evidenziare rapidamente problematiche specifiche che meritano ulteriori approfondimenti; la possibilità di analizzare i dati provenienti da varie nazioni aumenta le dimensioni delle popolazioni studiate e consente di valutare anche AEFI molto rari che non possono essere adeguatamente studiati usando i dati derivanti da un'area geografica limitata o da un campione selezionato.

Non solo gli operatori sanitari, ma anche i cittadini, hanno, in tal modo, la possibilità di partecipare direttamente all'attività di valutazione della sicurezza dei vaccini, segnalandone gli effetti avversi successivi alla somministrazione.

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.



Paroxetina pericolosa sotto i 18 anni di età.

Nelle informazioni relative ai medicinali antidepressivi (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo) è stato segnalato che la paroxetina non deve essere usata per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età, per mancanza di significativi dati di efficacia a fronte di un aumentato rischio di comportamento suicidario e atteggiamento ostile. Questa informazione è stata inserita a seguito della revisione europea in merito alla sicurezza di paroxetina ed altri antidepressivi in età pediatrica, conclusa nel marzo 2005.

Nel corso della revisione periodica della sicurezza dei medicinali a base di paroxetina, condotta a livello europeo nel marzo 2014, il rischio suicidario in bambini e adolescenti è stato inserito come rischio potenziale importante da approfondire e monitorare nel tempo, considerato che il medicinale non è indicato in tale popolazione.

Da un'analisi della letteratura, inoltre, nell'anno 2016 sono state pubblicate due metanalisi dei dati provenienti dai trial clinici randomizzati sull'efficacia e la sicurezza degli antidepressivi in età pediatrica. Una prima metanalisi dei dati relativi al rischio suicidario



La paroxetina è controindicata negli under 18 a causa della mancanza di dati significativi di efficacia a fronte dell'aumento del rischio di comportamento suicidario e atteggiamento ostile.

e all'aggressività provenienti dai principali studi su paroxetina ed altri inibitori della ricaptazione della serotonina e della serotonina/noradrenalina, ha evidenziato un rischio doppio nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti.

Una seconda metanalisi dei dati relativi all'efficacia ed alla sicurezza degli antidepressivi in età pediatrica per il trattamento della depressione maggiore, ha osservato come solo la fluoxetina abbia raggiunto la significatività per i parametri di efficacia confermando le problematiche di sicurezza.



Cobimetinib: rischio di emorragie severe e raddomiolisi.

Cotellic® (cobimetinib) è indicato per l'uso in associazione a vemurafenib nel trattamento di pazienti adulti affetti da melanoma non resecabile o metastatico con mutazione di BRAF V600.

Eventi emorragici severi, compresi sanguinamenti intracranici e del tratto gastrointestinale, sono stati riportati nei pazienti che hanno ricevuto Cotellic® nel contesto di studi clinici e dopo la commercializzazione.

Il trattamento con Cotellic® deve essere interrotto in caso di sanguinamenti di grado 3 o 4 e non deve essere ripreso dopo eventi di grado 4 o emorragie cerebrali attribuite a Cotellic®. Dopo eventi di grado 3 occorre avvalersi del giudizio clinico al momento di valutare la possibilità di riprendere la terapia con Cotellic®. La somministrazione di vemurafenib, se clinicamente indicato, può proseguire anche dopo la sospensione di cobimetinib.

Cotellic® deve essere usato con cautela quando somministrato a pazienti che presentano fattori di rischio supplementari per sanguinamento, quali metastasi cerebrali, e/o che fanno uso concomitante di medicinali responsabili di un aumento del rischio emorragico (quali terapie antiaggreganti o anticoagulanti).

Raddomiolisi e aumento dei livelli di CPK sono stati riportati nei pazienti che hanno ricevuto Cotellic® nel contesto di studi clinici e dopo la commercializzazione.

I livelli sierici di CPK e creatinina devono essere misurati prima dell'inizio del trattamento al fine di determinare i valori basali ed essere successivamente monitorati mensilmente durante la terapia o secondo quanto clinicamente indicato. Se i valori sierici di CPK risultano elevati, è necessario verificare la presenza di segni e sintomi di raddomiolisi o altre cause.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/DHPC_IT_Cotellic_21.04.2017.pdf



Selexipag: conclusa la revisione europea.

Upravi® (selexipag) è un medicinale, definito antagonista del recettore della prostaciclina, usato per il trattamento a lungo termine dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH). È autorizzato per l'uso in combinazione con altri farmaci chiamati antagonisti dei recettori dell'endotelina (ERA) e/o inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE-5) quando questi farmaci non funzionano in modo adeguato, o in monoterapia in pazienti che non possono assumere tali farmaci.

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha concluso la revisione di Upravi®, avviata a seguito del decesso in Francia di 5 pazienti.

Nel corso della revisione del medicinale, il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha valutato approfonditamente i 5 casi. Inoltre, il PRAC ha valutato i dati di sicurezza raccolti dall'inizio della commercializzazione del medicinale nonché i dati provenienti dagli studi clinici confrontati con i dati provenienti da altri medicinali autorizzati per il trattamento della PAH.

Il PRAC ha concluso che i dati esaminati non indicano alcun aumento della mortalità con Upravi®, e il tasso di mortalità nei pazienti che assumono tale farmaco è in linea con quanto osservato per gli altri medicinali utilizzati per il trattamento della PAH.

Allo stato attuale, non si ritiene necessaria nessuna azione regolatoria specifica per Upravi®. La sicurezza del farmaco continuerà ad essere monitorata e i dati che emergeranno dagli studi già programmati e da quelli attualmente in corso saranno valutati con attenzione non appena disponibili.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Upravi_07.04.2017.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. Usa www.vigifarmaco.it.

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

Vaccini antirotavirus e intussuscezione.



I vaccini anti-rotavirus sono indicati per la prevenzione delle gastroenteriti causate dall'infezione da rotavirus, nei lattanti a partire da 6 settimane sino a 24 o 32 settimane di età, ed in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

Una possibile complicanza della gastroenterite da rotavirus è l'intussuscezione (o invaginazione intestinale). In passato, studi statunitensi e australiani hanno descritto un aumentato rischio di intussuscezione nel mese successivo alla vaccinazione anti-rotavirus, con un picco nei primi 7 giorni.

L'intussuscezione, sia da infezione sia secondaria a vaccinazione, è un'emergenza medica.

In Europa per l'immunizzazione attiva contro le infezioni da rotavirus sono attualmente autorizzati due vaccini, Rotarix® (vaccino anti-rotavirus monovalente) e Rotateq® (vaccino anti-rotavirus pentavalente), entrambi per somministrazione orale.

Una recente procedura europea di farmacovigilanza ha riconfermato che il rapporto beneficio-rischio complessivo dei

vaccini anti-rotavirus rimane favorevole.

Al fine di minimizzare i rischi potenziali associati alla vaccinazione anti-rotavirus, si sottolinea l'importanza delle seguenti raccomandazioni:

- i genitori devono essere sistematicamente informati che nei 30 giorni successivi alla vaccinazione potrebbe, molto raramente, verificarsi l'evento avverso di invaginazione intestinale, una condizione patologica grave ma che può essere risolta grazie all'intervento medico immediato;
- i genitori devono essere sistematicamente informati della necessità di contattare immediatamente il medico se il loro bambino mostra uno dei segni/sintomi suggestivi dell'invaginazione intestinale (violenti dolori a carico di stomaco o addome, vomito persistente, sangue nelle feci, gonfiore addominale e/o febbre alta);
- il medico deve approfondire qualsiasi segno/sintomo indicativo di intussuscezione in un bambino vaccinato contro il rotavirus nel mese precedente;
- Il ciclo della vaccinazione deve essere completato in accordo con i Riassunti delle Caratteristiche dei Prodotti (RCP).



In occasione della settimana mondiale delle vaccinazioni, promossa dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la Società Italiana di Pediatria ha lanciato il decalogo "antibufale" per smentire i più comuni falsi miti sui vaccini, un'iniziativa volta a contrastare, attraverso la corretta informazione, il calo delle coperture vaccinali. <https://vaccini.sip.it/>

Nuovi anticoagulanti orali: ancora sul sanguinamento gastrointestinale.

Uno studio retrospettivo statunitense ha selezionato tre coorti di pazienti con fibrillazione atriale e senza valvulopatia che tra ottobre 2010 e febbraio 2015 sono stati trattati con dabigatran, rivaroxaban e apixaban; sono stati effettuati confronti testa a testa fra i singoli farmaci (rivaroxaban vs dabigatran, n=31.574; apixaban vs dabigatran, n=13.084; apixaban vs rivaroxaban, n=13.130).

L'impiego di apixaban si associava a un rischio di sanguinamento gastrointestinale inferiore sia a dabigatran (hazard ratio 0,39, IC 95% 0,27-0,58) sia a rivaroxaban (HR 0,33, IC 95% 0,22-0,49). Tra questi due farmaci, rivaroxaban comportava un rischio maggiore ma non significativo di dabigatran (HR 1,2, IC 95% 1-1,45).

Anche sopra i 75 anni di età, quando la frequenza di sanguinamento era in assoluto più elevata, apixaban ha mostrato un miglior profilo di sicurezza rispetto a dabigatran (HR 0,45, IC 95% 0,29-0,71) e a rivaroxaban (HR 0,39, IC 95% 0,25-0,61) e una sostanziale equivalenza degli altri due farmaci.

I tempi mediani alla comparsa di sanguinamento si collocavano sotto i 120 giorni con dabigatran e i 90 giorni con apixaban e rivaroxaban.

I risultati dello studio aggiungono, al già noto aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale con i nuovi anticoagulanti orali rispetto al warfarin, un confronto diretto tra i farmaci di questa classe.

Approfondimento: Abraham NS, Noseworthy PA, et al. Gastrointestinal safety of direct oral anticoagulants: a large population-based study. *Gastroenterology* 2017; 152: 1014-22.e1.

Attacchi di panico con levotiroxina: un segnale da Vigibase.

In VigiBase®, il database globale dell'OMS sui singoli casi di reazione avversa, 187 segnalazioni descrivono pazienti che hanno subito attacchi di panico durante il trattamento con levotiroxina.

Diversi casi hanno evidenziato che gli attacchi di panico si sono arrestati dopo che il trattamento con levotiroxina è stato interrotto o la dose è stata ridotta; in almeno due casi, gli attacchi di panico sono riapparsi quando il trattamento è stato riavviato.

L'impatto sul benessere dei pazienti e sulle attività quotidiane può essere significativo, con ricoveri ospedalieri ripetuti, perdita di giorni lavorativi, compromissione della vita sociale ed altro ancora.

Alcuni pazienti erano in terapia stabile da anni prima che i problemi iniziassero, fatto che ha reso difficile il sospetto di un'associazione causale. Palpitazioni, tremori e sudorazioni sono noti reazioni avverse a levotiroxina, quindi un'associazione causale è plausibile e può essere considerata come prevista.

I pazienti dovrebbero essere informati che gli attacchi di panico potrebbero essere correlati a levotiroxina e che coloro che soffrono di questi sintomi dovrebbero consultare i loro medici curanti per l'eventuale riduzione della dose.

Ai medici va ricordato che gli attacchi di panico associati a overdosaggi terapeutici di levotiroxina possono avere un effetto significativo sul benessere del paziente, al punto che i pazienti stessi potrebbero decidere modificazioni o interruzioni del trattamento.

Approfondimento: WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2017: 24.

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

Contracezione ormonale d'emergenza e inibitori enzimatici.

I contraccettivi di emergenza a base di levonorgestrel sono medicinali che si presentano come una compressa da 1,5 mg, oppure due compresse da 0,75 mg di levonorgestrel (da assumere come dose singola da 1,5 mg), da somministrare entro 72 ore dopo un rapporto non protetto o dopo il fallimento di un metodo contraccettivo. L'efficacia è più elevata se il medicinale viene assunto subito dopo il rapporto non protetto e diminuisce con il suo uso ritardato (dal 95% entro 24 ore al 58% se iniziato tra 48 e 72 ore).

I livelli di esposizione plasmatica di levonorgestrel variano da donna a donna, ma i dati provenienti dagli studi con contraccettivi ormonali combinati hanno indicato che i livelli plasmatici di levonorgestrel sono considerevolmente ridotti dall'uso concomitante di induttori degli enzimi epatici, principalmente dagli induttori degli enzimi CYP3A4. Uno studio recente effettuato nella contraccezione d'emergenza con levonorgestrel ha mostrato che la somministrazione concomitante di efavirenz riduce i livelli plasmatici di levonorgestrel (AUC) di circa il 50% (Carten et al, 2012).

Le nuove raccomandazioni per le donne che desiderano ricorrere alla contraccezione di emergenza con levonorgestrel e che hanno usato medicinali ad induzione enzimatica o medicinali a base di erbe durante le 4 settimane precedenti sono quelle di usare una contraccezione d'emergenza non ormonale, ad es. un Cu-IUD. Se per la donna questa non rappresenta un'opzione praticabile o se non le è possibile recarsi tempestivamente dal medico, si raccomanda di raddoppiare la dose abituale di levonorgestrel da 1,5 mg a 3 mg per compensare la riduzione dei livelli plasmatici di levonorgestrel. E' necessario un periodo di 4 settimane affinché gli enzimi del CYP3A4 ritornino a livelli normali dopo la cessazione del medicinale che causa induzione enzimatica.

Approfondimento: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NIIL_levonorgestrel_10.04.2017.pdf.

L'esposizione durante la gravidanza ad alcuni medicinali che causano induzione enzimatica è stata associata a difetti congeniti nel nascituro, perciò è molto importante che le donne che assumono questi medicinali escludano la gravidanza dopo l'uso di contraccettivi di emergenza contenenti levonorgestrel, soprattutto quando viene assunta una dose doppia. Si ricorda ai medici prescrittori l'importanza di consigliare forme affidabili di contraccezione regolare alle donne che usano questi medicinali.

I dispositivi intrauterini in rame (Cu-IUD) sono efficaci come



Tra i prodotti che influiscono sui livelli ematici di levonorgestrel mediante inibizione enzimatica dell'enzima CYP3A4 figurano anche i preparati a base di Erba di San Giovanni (Hypericum perforatum).

contraccezione di emergenza non ormonale e non sono influenzati dai medicinali a induzione enzimatica. Un Cu-IUD può essere idoneo fino a 5 giorni dopo il rapporto non protetto e, se disponibile, può essere un'alternativa appropriata per alcune donne, incluse le donne che usano medicinali che causano induzione enzimatica o medicinali a base di erbe.

levonorgestrel può inibire il metabolismo della ciclosporina e aumentare il rischio di effetti indesiderati indotti dalla ciclosporina, pertanto è necessaria una particolare considerazione per le donne che assumono sia la ciclosporina sia medicinali induttori enzimatici.

ASL VC
S.S. Risk Management
Responsabile dr. Germano Giordano
c.so M. Abbiate, 21
13100 VERCELLI

Telefono:
+39 0161 593120

Fax:
+39 0161 593829

Posta elettronica:
farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:
dott. Roberto Corgnati

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

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

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 di nuova immissione in commercio;*
- *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.*

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



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 1, No. 5, Giugno 2017



Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia.

L'Agenzia italiana del Farmaco (AIFA) pubblica il Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini per gli anni 2014 e 2015. L'obiettivo principale della pubblicazione è l'informazione, corretta e trasparente, sui vaccini, una risorsa preziosa per la salute pubblica, la cui efficacia è attestata dalle evidenze scientifiche. Le vaccinazioni nel corso del tempo hanno contribuito in maniera inequivocabile alla notevole riduzione della morbosità e della mortalità, soprattutto in età infantile, e alla riduzione della diffusione di malattie infettive trasmissibili potenzialmente letali o invalidanti, con conseguente marcata riduzione dei costi umani, economici e sociali.

Il Rapporto fornisce una fotografia dello status delle segnalazioni relative alla sicurezza dei diversi tipi di vaccini nel periodo preso in esame.

Nella prima parte sono riportate le elaborazioni effettuate sulle segnalazioni spontanee dei sospetti eventi avversi che seguono l'immunizzazione (AEFI) registrati nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza. È bene ricordare che si tratta di un "sospetto" di reazione avversa, basato esclusivamente sulla coincidenza temporale fra gli eventi e non si ha la certezza di una relazione causale tra prodotto somministrato (vaccino) e reazione. L'analisi volta ad accertare l'esistenza di una possibile relazione causa-effetto è un'attività quotidiana continua svolta dall'Area Sorveglianza Postmarketing dell'AIFA in collaborazione con i Centri Regionali di Farmacovigilanza e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Alla data del 31 dicembre 2016 le segnalazioni di AEFI, con insorgenza nel 2014, sono state 8.873 (18% del totale delle segnalazioni) e corrispondenti a un tasso di 48,9 segnalazioni per 100.000 dosi, mentre le segnalazioni relative al 2015 sono state 3.772 (9% del totale), con un tasso di 18,8 per 100.000 dosi.

Le segnalazioni di eventi con esito fatale sono state 69 (pari allo 0,8% del totale) nel 2014, scese a 9 casi (pari allo 0,2%) nel 2015. Le segnalazioni "gravi" sono state 871 (pari al 9,8% del totale) nel 2014 e 526 (pari allo 13,9%) nel 2015. Le segnalazioni "non gravi" sono quindi la maggioranza: sono state infatti l'87,9% del totale delle segnalazioni nel 2014 e l'84,1% nel 2015.

Per nessuna delle 69 morti del 2014 e delle 9 del 2015 è stato riscontrato un legame diretto e comprovato tra decesso e vaccinazione.

In particolare, esaminando i 69 casi di morte sospetta del 2014, si rileva che 67 di queste sono riferite ad anziani di età compresa tra 67 e 95 anni, con età media 83 anni (31 maschi e 36 femmine) e 2

In questo numero

Rapporto sulla vaccinovigilanza 2014-2015.	1
Vancomicina: modificazioni d'uso.	2
Fattore VIII e sviluppo di inibitori.	2
Clexane®: revisione delle indicazioni.	2
Quetiapina: tossicità epatica.	3
Finasteride: depressione e pensieri suicidi.	3
Inibitori SGLT2 e rischio di chetoacidosi.	3
Triple whammy: un brutto colpo al rene.	4

riferite invece a bambini di 2 e 3 mesi, entrambi vaccinati con esavalente e antipneumococco 13. Dei 67 decessi nella popolazione adulta, in un caso il farmaco sospetto è il vaccino antipneumococco, nei restanti è un vaccino antinfluenzale.

Per ognuno dei casi fatali è stata effettuata una valutazione del nesso di causalità, utilizzando l'algoritmo OMS, con le seguenti conclusioni: 43 casi sono risultati non-correlabili con la vaccinazione per la presenza di cause alternative che giustificano e spiegano l'evento; in 19 casi, l'evento è inclassificabile dal momento che non sono disponibili sufficienti informazioni; 4 casi sono stati definiti come indeterminati per mancanza di prove definitive.

Per l'anno 2015 sono stati segnalati 9 casi ad esito fatale, 6 adulti (il vaccino sospetto è un antinfluenzale) tra 77 e 92 anni e tre bambini (2 mesi, 2 mesi e 13 anni).

Nel 2015 il numero di decessi in seguito a vaccinazione antinfluenzale si è drasticamente ridotto rispetto alla stagione 2014/2015, tornando come ordine di grandezza alle stagioni precedenti: delle 6 sospette reazioni avverse con esito fatale dopo somministrazione di vaccino antinfluenzale, in 5 casi il nesso di causalità non supporta una relazione di causa effetto (non correlabile) ed un caso è indeterminato per mancanza di prove definitive.

Nella seconda parte sono descritti i principali eventi regolatori che hanno riguardato i vaccini, ovvero gli approfondimenti e le azioni intraprese a livello regionale, nazionale ed europeo nel biennio in esame nell'ambito della sorveglianza post-marketing.

Il Rapporto si conclude con approfondimenti dedicati alle malattie prevenibili da vaccino in relazione all'andamento delle coperture, con la descrizione dei progetti di farmacovigilanza attiva coordinati dall'AIFA e di altre iniziative sul tema.

Approfondimento: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto-sorveglianza-vaccini_2014-2015.pdf

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.



Vancomicina: importanti modificazioni d'uso.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha raccomandato modifiche alle informazioni del prodotto per gli antibiotici a base di vancomicina, al fine di garantire un uso appropriato nel trattamento delle infezioni gravi causate da batteri Gram-positivi.

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia ha riesaminato i dati disponibili sui medicinali a base di vancomicina somministrati per infusione lenta, per iniezione e per via orale, come parte della sua strategia per aggiornare le informazioni dei prodotti dei vecchi agenti antibatterici nel contesto della lotta contro la resistenza antimicrobica.

Vancomicina soluzione per infusione.

- È indicata nei pazienti di tutte le età per il trattamento di infezioni complicate dei tessuti molli, infezioni ossee e articolari, polmonite acquisita in comunità e in ambito ospedaliero (inclusa la polmonite associata a ventilazione meccanica), endocardite infettiva, meningite batterica acuta e batteriemia associata alle infezioni suddette. Può anche essere utilizzata per la profilassi perioperatoria in pazienti a rischio di sviluppare endocardite batterica e per il trattamento della peritonite associata alla dialisi peritoneale.
- La dose iniziale raccomandata per la vancomicina soluzione per infusione deve essere basata sull'età e sul peso del paziente. I dati disponibili hanno dimostrato che la dose giornaliera precedentemente raccomandata ha portato spesso ad una concentrazione serica di vancomicina non ottimale. Ogni successiva variazione della posologia deve basarsi su concentrazioni seriche necessarie a raggiungere la concentrazione terapeutica efficace.
- Le formulazioni parenterali di vancomicina autorizzate per uso orale possono essere usate per via orale in pazienti di tutte le età per



L'antibiotico resistenza è un fenomeno che necessita oramai di un cambiamento culturale a cui tutti sono chiamati, medici e pazienti, per riconoscere il valore fondamentale di queste importanti risorse terapeutiche.

il trattamento dell'infezione da Clostridium difficile (CDI).

- Le formulazioni parenterali di vancomicina autorizzate per l'uso intraperitoneale possono essere utilizzate nei pazienti di tutte le età per il trattamento della peritonite associata alla dialisi peritoneale.

Vancomicina capsule.

- I dati disponibili non supportano adeguatamente l'uso della vancomicina orale nel trattamento dell'enterocolite da stafilococco e per la decontaminazione del tratto gastrointestinale in pazienti immunocompromessi. Pertanto, la vancomicina orale non deve più essere utilizzata in queste indicazioni.
- Vancomicina capsule può essere utilizzata nei pazienti di età superiore ai 12 anni per il trattamento della CDI. Per i bambini più piccoli è raccomandato l'uso di formulazioni appropriate all'età.
- La dose massima non deve superare i 2 g al giorno.
- Nei pazienti con disturbi intestinali infiammatori, la concentrazione serica di vancomicina dopo somministrazione orale deve essere attentamente monitorata.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Vancomycin_art_31_PHC_IT_19.05.2017.pdf



Fattore VIII e sviluppo di inibitori: conclusa la revisione.

Il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha completato la revisione dei medicinali a base di fattore VIII per valutare il rischio di sviluppo di inibitori nei pazienti con emofilia A che non sono stati precedentemente trattati con questi medicinali.

Il fattore VIII è necessario per consentire al sangue di coagulare normalmente ed è assente nei pazienti con emofilia A. I medicinali a base di fattore VIII sostituiscono il fattore VIII mancante e aiutano a controllare il sanguinamento. Tuttavia il corpo può produrre inibitori come reazione a questi medicinali, in particolare nei pazienti che iniziano il trattamento per la prima volta. Ciò può bloccare l'effetto dei medicinali, rendendo il sanguinamento non più controllabile.

La revisione è stata avviata a seguito della pubblicazione dello studio SIPPET, che ha concluso che gli inibitori si sviluppano più frequentemente nei pazienti che ricevono medicinali a base di fattore VIII ricombinante rispetto a quelli che ricevono medicinali a base di fattore VIII derivato dal plasma.

Dopo aver esaminato le evidenze disponibili, il PRAC ha concluso che non esistono evidenze chiare e coerenti di una differenza nell'incidenza dello sviluppo degli inibitori tra le due classi di medicinali a base di fattore VIII: quelli derivati dal plasma e quelli ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Comunicazione_EMA_FactorVIII.pdf



Clexane®: revisione delle indicazioni del prodotto.

Le informazioni relative ai medicinali Clexane® e Clexane® T (enoxaparina sodica) sono state armonizzate in tutti i paesi dell'Unione Europea (UE).

L'espressione del dosaggio, lo schema posologico nel trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e nell'embolia polmonare (EP) e l'uso nei pazienti con insufficienza renale grave, sono ora aggiornati come segue:

- il dosaggio di enoxaparina, precedentemente espresso in unità internazionali (UI) di attività antiXa, sarà ora espresso sia in unità internazionali (UI) di attività anti-Xa sia in milligrammi (mg): un mg di enoxaparina sodica è equivalente a 100 UI di attività anti-Xa;
- nel trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) l'enoxaparina sodica può essere somministrata sia in un'unica somministrazione giornaliera SC di 150 UI/kg (1,5 mg/kg), utilizzata in pazienti non complicati con un basso rischio di recidiva di TEV, sia in due somministrazioni SC al giorno di 100 UI/kg (1 mg/kg): utilizzata in tutti gli altri pazienti;
- non è raccomandato l'utilizzo nei pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale (clearance della creatinina <15 ml/min) ad esclusione dell'uso nella prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII_Clexane_e_noxaparina_09.06.2017.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. Usa www.vigifarmaco.it.

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

Quetiapina: tossicità epatica.



La quetiapina è un antipsicotico atipico utilizzato nel trattamento della schizofrenia e del disturbo bipolare; il suo uso è stato associato a reazioni avverse epatiche.

Possono verificarsi alterazioni dei test biochimici epatici nel 30% dei pazienti trattati a lungo termine con quetiapina, ma i valori sono raramente superiori a 3 volte il limite superiore normale. L'aumento delle aminotransferasi è, in genere, leggero, asintomatico e transitorio, reversibile senza sospensione della terapia. Sono stati riportati rari casi di lesioni epatiche clinicamente rilevanti correlate a quetiapina; l'insufficienza epatica è stata osservata molto raramente durante il monitoraggio postmarketing.

L'insorgenza di ittero avviene entro 1-4 settimane dall'inizio della terapia ed il pattern di elevazione degli enzimi epatici è tipicamente epatocellulare (ALT > 2-3 volte LSN e ALT/AP > 5). I segni delle manifestazioni immunitario-allergiche (febbre, eruzioni cutanee ed eosinofilia) sono rare, così come gli autoanticorpi.

Alcuni casi di aumento delle aminotransferasi con quetiapina possono

essere dovuti a steatosi epatica non alcolica causata da un aumento di peso, che si verifica in almeno un quarto dei pazienti trattati durante i primi 1-2 anni di terapia.

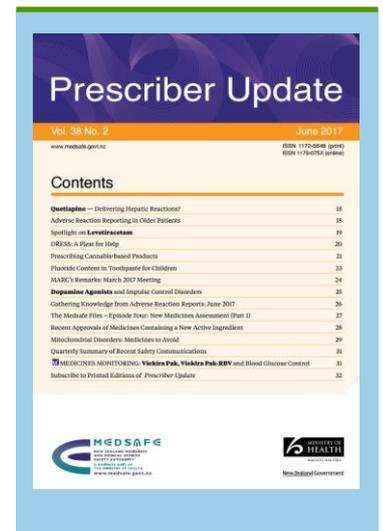
I pazienti con lesioni epatiche causate da quetiapina possono avere sensibilità crociata con alcuni antipsicotici atipici (risperidone) ma possono tollerarne altri.

Il Centro per il monitoraggio delle reazioni avverse neozelandese (CARM) ha ricevuto 13 segnalazioni di ADR epatiche relative a quetiapina; la maggior parte riguardava l'aumento degli enzimi epatici. Ci sono stati anche un caso di cisti epatica ed uno di insufficienza epatica.

Il CARM ha raccomandato di prestare attenzione nell'utilizzo di quetiapina: nei pazienti con disturbi epatici preesistenti; nei pazienti trattati con altri farmaci potenzialmente epatotossici; se durante il trattamento si manifestano segni o sintomi di insufficienza epatica.

Possono essere necessarie regolazioni del dosaggio o una ridotta dose iniziale di quetiapina.

Approfondimenti: Prescriber Update 2017;38:18.



Prescriber Update è il bollettino sulla sicurezza dei medicinali e dei dispositivi medici edito da MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority), Autorità regolatoria nell'ambito del Ministero della Salute neozelandese.

Le pubblicazioni possono essere reperite all'indirizzo web:

<http://www.medsafe.govt.nz/publications/prescriber-update.asp>

Finasteride: depressione e idee suicidarie negli uomini.



Finasteride è un inibitore della testosterone 5 alfa reduttasi, indicato, nel dosaggio da 1mg, per il trattamento del primo stadio della perdita di capelli (alopecia androgenetica) nei maschi e, nel dosaggio da 5mg, per il trattamento e controllo dell'iperplasia prostatica benigna.

Attraverso il sistema di farmacovigilanza inglese Yellow Card sono pervenute alcune segnalazioni relative ad episodi di malattia depressiva associati all'uso di finasteride per l'alopecia androgenetica; alcuni casi hanno anche riguardato pensieri suicidi. Depressione e pensieri suicidi sono stati riportati nei soggetti con e senza una precedente storia di depressione.

Fin dall'inizio della commercializzazione di finasteride, sono stati riportati diversi casi tali da suggerire un possibile collegamento con la depressione ma, solamente in rari casi, con i pensieri suicidi.

È necessario informare i pazienti sulla necessità di interrompere immediatamente il trattamento con finasteride se compaiono sintomi di depressione.

Già nel settembre 2012, Michael Irwig aveva pubblicato sul "Journal of Clinical Psychiatry" un articolo che poneva un "alert" per il trattamento dell'alopecia con finasteride, poiché l'autore aveva rilevato un'incidenza elevata di depressione associata a intenzioni suicidarie nei soggetti che avevano una persistenza di effetti collaterali dopo la sospensione di questo trattamento.

Approfondimenti: Drug Safety Update volume 10 issue 10, May 2017: 1. J Clin Psychiatry. 2012 Sep; 73(9): 1220-3.

Diabete 2: rischio doppio di chetoacidosi diabetica con gli inibitori SGLT2.



Secondo i risultati di uno studio pubblicato sul New England Journal of Medicine, i pazienti con diabete di tipo 2 che assumono un inibitore del sodio-glucosio co-transporter 2 (SGLT2i - canagliflozin, dapagliflozin e empagliflozin) hanno una probabilità doppia di incorrere ad una chetoacidosi diabetica rispetto a quelli trattati con gli inibitori della dipeptidil-peptidasi IV o gliptine (DPP4i).

Sono stati studiati 38.045 pazienti che assumevano inibitori SGLT2, confrontando i loro risultati con quelli dei pazienti che assumevano DPP4i. Dopo 180 giorni, 55 pazienti del gruppo SGLT2 aveva sofferto di chetoacidosi diabetica, rispetto a soli 26 pazienti del gruppo DPP4i.

Il rischio di chetoacidosi diabetica entro 180 giorni dopo l'inizio di un SGLT2i era circa il doppio rispetto ad un DPP4i: 4,9 eventi per 1000 persone-anno vs. 2,3 eventi per 1000 persone-anno; rapporto di rischio (hazard ratio HR) 2,2; intervallo di confidenza al 95% (CI) 1,4-3,6.

Malgrado la chetoacidosi diabetica sia ancora rara, l'aumento del rischio correlato a SGLT2i nel diabete di tipo 2 è tra gli elementi da considerare al momento della prescrizione (fattori che nell'anamnesi del paziente possono predisporre a chetoacidosi) e durante la terapia se i pazienti ne sviluppano segni e sintomi (nausea, vomito, anoressia, dolori addominali, sete eccessiva, difficoltà di respirazione, stato confusionale, inusuale stanchezza o sonnolenza).

Approfondimenti: N Engl J Med. 2017. doi: 10.1056/NEJMc1701990. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/SGLT2_inibitori-DKA-DHPC_14_03_2016_IT.pdf

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

Il Triple Whammy, ovvero un "brutto colpo" ... ai reni.

Il termine Triple Whammy è stato introdotto nella letteratura da alcuni clinici e ricercatori australiani per definire il trattamento farmacologico costituito da un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o un antagonista dell'angiotensina II (A2RA), da un diuretico e da un antinfiammatorio non steroideo (FANS), compresa l'aspirina a basse dosi. L'utilizzo concomitante di questi tre farmaci risulterebbe infatti correlato ad un incremento del rischio di insufficienza renale. Tuttavia, il termine Triple Whammy viene anche utilizzato per definire lo stesso evento avverso causato da questa combinazione.

Certamente questa problematica assume particolare rilievo nel soggetto anziano, dove: la polifarmacoterapia rappresenta un problema ben noto; ACEI e A2RA sono molecole fondamentali per la terapia farmacologica del paziente con patologia cardiovascolare, spesso associate ad un diuretico; la frequente co-esistenza di malattie infiammatorie croniche (es.: osteoartrosi) induce alla prescrizione negli stessi pazienti anche di FANS, disponibili anche come farmaci da automedicazione e, come tali, utilizzati all'insaputa del medico.

La plausibilità biologica del danno renale causato dal Triple Whammy sembrerebbe riconducibile all'alterazione di una serie di meccanismi fisiologici che comprendono l'inibizione del tono sia del sistema arteriolare glomerulare afferente, controllato dalle prostaglandine, sia di quello a carico delle arteriole efferenti, modulato dall'angiotensina. I diuretici, infine, attraverso una riduzione del volume plasmatico, possono determinare una ridotta perfusione renale.

Uno studio retrospettivo caso controllo su larga scala condotto da Francesco Lapi ha utilizzato il database Clinical Practice Research Datalink (CPRD) e l'archivio Hospital Episodes Statistics Repository

Approfondimento: Lapi et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013; 346: e8525.

del Regno Unito al fine di valutare tale problematica clinica.

Sono stati osservati in totale 487.372 pazienti trattati con farmaci antipertensivi e la coorte è stata seguita per 5,9 anni con una deviazione standard (DS) di 3,4 anni, generando un totale di 3.047.813 anni-persona di follow-up. Sono stati identificati 2.215 episodi di danno renale acuto durante il periodo di follow-up.

L'uso corrente di una duplice terapia (diuretici o ACEI o A2RA associati ad un FANS) non è risultato associato ad una maggiore



"To wham" significa "colpire", soprattutto nel gergo del baseball.

"Triple whammy" vuole quindi significare dare un "brutto colpo" alla squadra avversaria e, in senso lato, a chi lo subisce; in questo caso il rene.

incidenza di danno renale acuto: diuretici e FANS (rate ratio, RR: 1,02; IC 95% 0,81-1,28), ACEI o A2RA associati ad un FANS (RR: 0,89; IC 95% 0,69-1,15). Al contrario l'uso corrente di una triplice terapia (diuretici e ACEI o A2RA associati ad un FANS) è risultato associato ad un tasso di danno renale acuto maggiore del 31% (RR: 1,31; IC 95% 1,12-1,53). L'utilizzo di un FANS a lunga emivita (≥ 12 ore) nella triplice terapia tendeva ad essere associato ad un rischio maggiore di danno renale acuto (RR 1,77; 1,07-2,93) rispetto ai FANS ad emivita ≤ 12 ore (RR 1,29; 1,11-1,51).

ASL VC

S.S. Risk Management
Responsabile dr. Germano Giordano
c.so M. Abbiate, 21
13100 VERCELLI

Telefono:

+39 0161 593120

Fax:

+39 0161 593829

Posta elettronica:

farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:

dott. Roberto Corgnati

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

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

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 di nuova immissione in commercio;
- 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.

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



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 1, No. 6, Luglio 2017



Fotosensibilità da farmaci.

Negli ultimi anni si sta registrando un incremento dell'incidenza di reazioni di fotosensibilità dovute a farmaci sistemici o topici, profumi, cosmetici o piante medicinali. A ciò si aggiungono anche la riduzione dello strato di ozono con conseguente incremento delle radiazioni UV, l'incremento dell'uso delle lampade abbronzanti e la sensibilità individuale ai raggi ultravioletti.

Le reazioni di fotosensibilizzazione solitamente sono simili a un'intensa scottatura solare (comparsa di eritema, edema, papule, reazioni orticarioidi con eventuale formazione di vescicole), che a sua volta viene considerata una risposta patologica normale all'esposizione solare. La diagnosi si basa principalmente sull'area della pelle danneggiata e su un'analisi accurata della storia clinica, ossia sul tempo di manifestazione del sintomo in relazione all'esposizione agli UV.

I farmaci somministrati possono scatenare una fotodermatite farmaco-indotta attraverso due principali meccanismi: la fototossicità o la fotoallergia. Le reazioni fototossiche presentano incidenza elevata, sono dose dipendenti e richiedono un tempo di esposizione da minuti ad ore, è interessata solamente la parte della pelle esposta al sole e l'aspetto clinico è quello di un'esagerata scottatura; la luce reagendo con alcune componenti dei farmaci produce sostanze chimiche tossiche per le membrane cellulari o per il DNA. Le reazioni fotoallergiche hanno bassa incidenza, non sono dose dipendenti e necessitano di una precedente esposizione, il tempo di esposizione va dalle 24 alle 72 ore, si possono diffondere

In questo numero

Fotosensibilità da farmaci.	1
Farmaci e sole: il ketoprofene non è solo.	1
Bendamustina: incremento della mortalità.	2
Mezzi di contrasto a base di gadolinio: restrizioni.	2
Metilprednisolone iniettabile contenente lattosio.	2
Il caffè verde e il "Mago di Oz".	3
Denosumab: osteonecrosi canale uditivo esterno.	3
Vitamina D in alte dosi: prevalenza e rischi.	3
Iperkaliemia iatrogena e da interazione.	4

anche ad area della cute non esposta al sole, si manifestano come dermatiti da contatto; si tratta di una reazione immunologica cellulo-mediata (tipo IV) dovuta all'attivazione da parte della luce di sostanze chimiche contenute nei farmaci.

Se l'eruzione è diffusa, è molto probabile che sia avvenuta un'esposizione a una sostanza fotosensibilizzante assunta per via sistemica, mentre se è localizzata si tratta presumibilmente di una reazione di un fotosensibilizzante topico. Non sempre è possibile distinguere chiaramente se una reazione è di tipo fototossico o fotoallergico e uno stesso farmaco può rendersi responsabile di entrambe le situazioni.

Approfondimento: FOCUS Farmacovigilanza
<http://www.farmacovigilanza.eu/node/914>

Farmaci e sole: il ketoprofene non è l'unico a reagire.

Il ketoprofene è un farmaco antinfiammatorio non steroideo usato per il trattamento del dolore e delle condizioni di natura infiammatoria. Il suo uso non è esente da effetti indesiderati che riguardano soprattutto la cute e sono principalmente dovuti a fenomeni di fotosensibilizzazione.

Questo tipo di reazioni è più comunemente riportato con le formulazioni topiche a causa della più alta concentrazione di farmaco a livello della cute.

Il ketoprofene può dare anche dermatiti da contatto di natura fotoallergica, con lesioni polimorfe ed eczematose, che dipendono dalla dose e possono estendersi anche ad aree non irradiate.

La fotosensibilizzazione cutanea da ketoprofene è un evento atteso; nella scheda tecnica dei farmaci che lo contengono, infatti, sono presenti delle specifiche avvertenze. I medici ed i farmacisti devono avvisare i pazienti che durante il trattamento e nelle due settimane successive è assolutamente controindicato esporsi alla luce solare, compreso il solarium.

Ma anche altri farmaci possono indurre reazioni di fotosensibilità, con un meccanismo di tipo fototossico o fotoallergico, o con entrambi. Si tratta di: contraccettivi orali (etinilestradiolo, desogestrel), farmaci cardiovascolari (diltiazem ed amiodarone), diuretici (furosemide e idroclorotiazide), FANS (naproxene, celecoxib e salicilati), neurolettici (imipramina e fenotiazine), antistaminici (prometazina), antimicrobici (tetraciline, chinolonici e sulfamidici), antifungini (voriconazolo, ketoconazolo, itraconazolo e griseofulvina), ipoglicemizzanti orali della classe delle sulfoniluree (glipizide), retinoidi (isotretinoina) e farmaci citotossici (fluorouracile, vinblastina, dacarbazina, procarbazina e metotrexato).

Il caldo influisce anche sulla conservazione dei farmaci in generale: attenzione a temperature superiori ai 25°, facilmente raggiungibili.

Approfondimento: AIFA – Dossier Farmaci & Estate.
http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/dossier_farmaci_estate.pdf.

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.



Bendamustina: incremento della mortalità in studi recenti.

Bendamustina è un farmaco antineoplastico peculiare, che associa nella sua struttura chimica un agente alchilante (mostarda azotata) ed un antimetabolita analogo della purina, indicato per:

- trattamento di prima linea per la leucemia linfatica cronica (stadio Binet B o C) in pazienti per i quali la combinazione con la chemioterapia a base di fludarabina non è appropriata;
- linfoma non-Hodgkin indolente come monoterapia in pazienti che hanno avuto una progressione di malattia durante o entro 6 mesi dal trattamento con rituximab o con un regime terapeutico contenente rituximab;
- trattamento di prima linea del mieloma multiplo (stadio Durie – Salmon II con progressione o stadio III) in combinazione con prednisone in pazienti oltre i 65 anni di età che non sono eleggibili a trapianto autologo di cellule staminali e che presentano neuropatia clinica al momento della diagnosi che precluda l'uso di un trattamento contenente talidomide o bortezomib.

In recenti studi clinici è stato osservato un incremento della mortalità quando bendamustina è stata utilizzata in trattamenti combinati non approvati o al di fuori delle indicazioni autorizzate.

Gli eventi tossici fatali registrati sono stati causati principalmente da infezioni (opportunistiche), ma si sono registrati anche eventi fatali per tossicità di tipo cardiaco, neurologico e tossicità respiratorie.

Si richiama l'attenzione dei medici prescrittori anche sugli importanti aspetti emersi sul profilo di sicurezza del farmaco provenienti dai dati post-marketing.

- Infezioni fatali e gravi si sono verificate nel trattamento con



Bendamustina è un farmaco a brevetto scaduto disponibile in Italia sia come specialità medicinale con il nome commerciale Levact® sia come farmaco equivalente delle Aziende Accord, Dr. Reddy's, Eg e Medac.

bendamustina, incluse infezioni batteriche (sepsi, pneumonia), e infezioni opportunistiche come Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP), virus varicella zoster (VZV) e infezioni da cytomegalovirus (CMV).

- Si è verificata anche la riattivazione del virus dell'epatite B in pazienti portatori cronici del virus che, in alcuni casi, ha portato ad un'insufficienza epatica acuta o a esito fatale.
- I trattamenti con bendamustina possono causare una prolungata linfocitopenia (<600 cellule/μl) e una bassa conta di linfociti T CD4+ (cellule T-helper) (< 200 cellule/μl) che potrebbe persistere fino a 7-9 mesi dopo il completamento del trattamento, in particolare quando bendamustina è in combinazione con rituximab. Pazienti con linfocitopenia e una bassa conta di linfociti T CD4+ dopo il trattamento con bendamustina sono più suscettibili di infezioni (opportunistiche).

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/LEVACT_DHPC_23.06.2017.pdf



Mezzi di contrasto lineari a base di gadolinio: restrizioni d'uso.

Il Comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha confermato che vi sono evidenze convincenti di accumulo di gadolinio nel cervello in seguito all'uso dei mezzi di contrasto a base di gadolinio. Non sono state identificate condizioni specifiche legate all'accumulo di gadolinio nel cervello, tuttavia le conseguenze cliniche non sono conosciute.

A seguito della revisione, il PRAC raccomanda che i mezzi di contrasto lineari acido gadoxetico e acido gadobenico devono essere utilizzati solamente per le scansioni del fegato, nelle situazioni in cui soddisfano un'importante esigenza diagnostica. Inoltre, l'acido gadopentetico deve essere usato solamente per la scansione delle articolazioni, poiché la concentrazione di gadolinio della formulazione utilizzata per l'iniezione intra-articolare è molto bassa.

Tutti gli altri mezzi di contrasto lineari a base di gadolinio per uso endovenoso (gadodiamide, acido gadopentetico e gadoversetamide) devono essere sospesi.

I mezzi di contrasto macrociclici, invece, sono più stabili e hanno minore propensione a rilasciare gadolinio; possono continuare ad essere utilizzati nelle rispettive indicazioni autorizzate, ma alla dose più bassa in grado di migliorare le immagini in modo sufficiente e solo quando non sia appropriato effettuare scansioni del corpo non intensificate.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Gadolinium_IT_07.07.2017.pdf



Medicinali iniettabili a base di metilprednisolone contenenti lattosio.

Il Comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha raccomandato che i medicinali iniettabili a base di metilprednisolone contenenti lattosio (Solu-Medrol®), che contengono potenzialmente tracce di proteine del latte vaccino, non devono essere utilizzati nei pazienti con allergia nota o sospetta alle proteine del latte vaccino.

Inoltre, i pazienti trattati per una reazione allergica con metilprednisolone devono interrompere il trattamento se i sintomi peggiorano o se sviluppano nuovi sintomi.

Le raccomandazioni seguono ad una revisione che ha evidenziato che il lattosio derivato dal latte vaccino può introdurre tracce di proteine del latte vaccino nel medicinale e può determinare reazioni in pazienti allergici a queste proteine. Questo è particolarmente pericoloso nei pazienti già trattati per una reazione allergica poiché suscettibili a sviluppare nuove reazioni allergiche. In questo caso, può essere difficile stabilire se i sintomi manifestati dal paziente siano dovuti a una nuova reazione allergica causata da medicinali a base di metilprednisolone contenenti lattosio o ad un peggioramento della condizione iniziale. Ciò può portare alla somministrazione di ulteriori dosi che aggraverebbero ulteriormente le condizioni del paziente.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/methylprednisolone_IT_07.07.2017.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. Usa www.vigifarmaco.it.

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

Il caffè verde ed il “Mago di Oz”.

Il dottor Mehmet Cengiz Öz conduce da tempo un suo show televisivo, molto seguito negli Stati Uniti e trasmesso in Italia su Fox Life (The Dr. Oz Show), in cui dà dritte e consigli medici per vivere meglio. In alcune puntate Oz ha parlato dell'estratto di caffè verde, un intruglio che viene venduto come prodotto naturale dimagrante, ma che in realtà non ha effetti riscontrabili nella perdita di peso.

Il “caffè verde” consiste nei semi non tostati di diverse specie del genere *Coffea* nei quali è presente una quantità maggiore di acido clorogenico (un antiossidante), generalmente ridotta dal processo di tostatura.

Basandosi sui dati scientifici provenienti dal Natural Medicines Comprehensive Database si può dire che le evidenze sono insufficienti per l'utilizzo del caffè verde in condizioni quali: diabete di tipo 2; morbo di Alzheimer; ipertensione ed obesità.

Il caffè verde è considerato “possibilmente sicuro” se assunto per via orale e, sebbene ancora non esista un dosaggio raccomandato, le quantità assunte non dovrebbero essere superiori a 480 mg/die, per un massimo di 12 settimane. Alcuni estratti

commerciali sono stati utilizzati senza problemi di sicurezza in dosi fino a 200 mg 5 volte/die, per massimo 12 settimane.

Il caffè verde, come il caffè normale, contiene caffeina, pertanto può causare gli effetti indesiderati correlati alla sua presenza: insonnia, nervosismo, disturbi gastrointestinali, tachicardia, tachipnea. Il consumo di elevate quantità di caffè potrebbe anche causare cefalea, ansia, agitazione e aritmie.

In alcune condizioni patologiche è opportuno osservare alcune precauzioni: anomalie nei livelli di omocisteina, coagulopatie, disturbi d'ansia, diabete, diarrea, glaucoma, ipertensione, ipercolesterolemia, osteoporosi, sindrome dell'intestino irritabile, gravidanza e allattamento.

Particolare cautela andrebbe esercitata nell'associazione di caffè verde e alcuni farmaci tra cui: alendronato, clozapina, efedrina, litio, agonisti beta adrenergici, anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici, teofillina.

Approfondimenti: U.S. National Library of Medicine – Medline Plus
<https://medlineplus.gov/druginfo/natural/1264.html>



L'Autorità Europea per la sicurezza alimentare (Efsa) ha esaminato i dati sul caffè verde e sul suo ruolo nel controllo del peso e non li ha ritenuti validi, non trovando correlazione tra acido clorogenico e perdita di peso.

Efsa Journal 2011; 9(4): 2057.

Osteonecrosi del canale uditivo esterno indotta da denosumab.

L'Agenzia Regolatoria inglese dei farmaci (MHRA) nel dicembre 2015 aveva pubblicato un articolo in merito ad alcune rare segnalazioni di osteonecrosi del canale uditivo esterno con bisfosfonati; da allora, tale rischio è stato tenuto sotto stretto controllo anche in merito a denosumab, considerato che entrambi i prodotti sono noti per essere associati ad osteonecrosi della mascella/mandibola.

In tutto il mondo, oggi, sono presenti 5 segnalazioni di osteonecrosi del canale uditivo esterno in pazienti trattati con 60 mg di denosumab per l'osteoporosi.

MHRA informa gli operatori sanitari in merito alla necessità di prendere in considerazione la possibilità di osteonecrosi del canale uditivo esterno nei pazienti che assumono denosumab e che presentano sintomi otologici, incluse infezioni croniche, o in pazienti con sospetto colesteatoma (massa di cellule epiteliali in accrescimento progressivo, localizzata nell'orecchio).

Devono, inoltre, essere considerati come possibili fattori di rischio l'uso di steroidi e la chemioterapia, con o senza fattori di rischio locali come infezione o trauma. I pazienti devono essere informati circa l'importanza di segnalare qualsiasi dolore, otorrea o infezione a carico dell'orecchio durante il trattamento con denosumab.

È noto che altri farmaci possono indurre osteonecrosi della mandibola/mascella, quali i farmaci antitumorali ad azione anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib e sorafenib).

Approfondimenti: Drug Safety Update volume 9 issue 4, December 2015: 3.
 Drug Safety Update volume 10 issue 11, June 2017: 1.

Alte dosi di vitamina D: prevalenza d'uso e rischi correlati.

Sono in aumento le persone che, attraverso supplementi ad alte dosi, assumono quantità di vitamina D superiori a quelle raccomandate, raggiungendo in alcuni casi anche livelli pericolosi per la salute.

È quanto emerge da un lavoro dei ricercatori della University of Minnesota di Minneapolis e della Johns Hopkins University di Baltimora che ha valutato le tendenze nell'assunzione giornaliera di supplementi a base di vitamina D pari o superiori a 1.000 IU e pari o superiori a 4.000 IU, nel periodo compreso tra il 1999 e il 2014, utilizzando i dati del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES).

La dose raccomandata di Vit. D è di 600 IU/die prima dei 70 anni e di 800 IU/die dopo i 70.

Il report ha mostrato che, per livelli di assunzione maggiori del limite tollerabile superiore (4.000 IU/die), la Vit. D può creare danni quali la calcificazione vascolare o dei tessuti molli. La prevalenza di persone che assumevano giornalmente 1.000 o più IU di Vit. D è passata dallo 0,3% del 1999-2000 al 18,2% del 2013-2014. In netto aumento anche la prevalenza del consumo di Vit. D in dosi pari o superiori a 4.000 IU/die: dallo 0,1% precedente al 2005-2006 al 3,2% del periodo 2013-2014. Il consumo di dosi tanto elevate è diffuso soprattutto nelle donne, negli individui bianchi non-ispatici e negli ultrasessantenni.

Un altro lavoro neozelandese ha dimostrato l'inefficacia delle alte dosi di Vit. D nella prevenzione del rischio cardiovascolare (CVD).

Approfondimenti: JAMA.2017;317(23):2448-50. JAMA Cardiol.2017;2(6):608-16
 U.S. Department of Health – National Institute of Health (NIH)
<https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/#h8>.

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

Iperkaliemia da farmaci e da interazioni farmacodinamiche.

Di solito, l'iperkaliemia è causata da una combinazione di fattori; tuttavia, sono più spesso implicati l'insufficienza renale e i farmaci. In particolare, l'aumentato impiego di farmaci che interagiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone ha determinato un incremento nella prevalenza dell'iperkaliemia.

Il potassio (K⁺) svolge un ruolo chiave nella conduzione degli impulsi nervosi e nella contrazione muscolare; per iperkaliemia si intende una concentrazione di K⁺ serico >5,5 mEq/L.

Spesso l'iperkaliemia è asintomatica e si riscontra casualmente effettuando gli esami di laboratorio di routine; quando si manifesta, i sintomi sono aspecifici e soprattutto sono correlati alla funzionalità muscolare (parestesie, debolezza muscolare, senso di affaticamento) o cardiaca (palpitazioni).

I farmaci possono interferire con l'omeostasi del K⁺ promuovendo il passaggio transcellulare di K⁺ o alterandone l'escrezione renale (ad esempio tramite effetti sull'azione dell'aldosterone, sul rilascio di sodio o sulla funzionalità dei tubuli collettori). Il rischio di iperkaliemia è particolarmente elevato quando tali farmaci vengono somministrati a pazienti con insufficienza renale. Gli anziani e i pazienti con diabete sono particolarmente suscettibili.

Gli ACE-inibitori (ACEI) e i sartani (A2RA) sono sempre più utilizzati per proteggere la funzionalità renale e ridurre la mortalità cardiovascolare in pazienti ad alto rischio, soprattutto in quelli con diabete. Alterando la secrezione di aldosterone e riducendo la perfusione renale (e la velocità di filtrazione glomerulare), limitano l'escrezione di K⁺ dai reni. Tuttavia, nei pazienti con normale funzionalità renale non causano di solito iperkaliemia.

Gli antagonisti dei recettori dell'aldosterone di solito vengono prescritti per trattare i pazienti con insufficienza cardiaca

Approfondimento: <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/091130-05.asp>.

congestizia. Il rischio di sviluppare iperkaliemia è maggiore se questi farmaci sono assunti in concomitanza ad ACEI o A2RA, soprattutto nei soggetti anziani con insufficienza renale.

I FANS inibiscono la secrezione di renina (portando ad ipoaldosteronismo e riduzione dell'escrezione di potassio) e possono alterare la funzionalità renale; devono, pertanto, essere prescritti con cautela in pazienti con diabete e insufficienza renale, soprattutto se stanno assumendo in concomitanza ACEI o A2RA.

L'associazione tra un ACEI e un diuretico risparmiatore di K⁺ può



Patate, avocado, pistacchi, fagioli secchi, crusca e salsa di pomodoro sono tra gli alimenti più ricchi di potassio. Ma anche soia, datteri, mandorle, arachidi

causare una iperpotassiemia pericolosa, soprattutto in caso di ridotta funzionalità renale. Spironolattone e kanrenoato di potassio, pur avendo l'indicazione del trattamento dell'ipertensione arteriosa, vengono impiegati a basse dosi nello scompenso cardiaco grave nei pazienti già in terapia con ACEI e diuretici d'ansa. In questi pazienti devono essere monitorati i livelli di potassiemia e la funzionalità renale (la creatinemia non è un indicatore affidabile della funzione renale: nell'anziano, piccoli aumenti possono sottendere grandi riduzioni del filtrato glomerulare, ragione per cui il controllo va fatto sul GFR), evitando i sostituti del sale per l'alto contenuto di K⁺.

ASL VC

S.S. Risk Management
Responsabile dr. Germano Giordano
c.so M. Abbiate, 21
13100 VERCELLI

Telefono:

+39 0161 593120

Fax:

+39 0161 593829

Posta elettronica:

farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:

dott. Roberto Corgnati

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

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

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 di nuova immissione in commercio;
- 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.

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

