



ASL VC



NEW

FARMACOVIGILANZA FLASH



RISK
Management

RACCOLTA

VOLUME 2.

ANNO 2018.

**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 2 • 2018 • Raccolta dei numeri



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 2, No. 1, Febbraio 2018



La Cosmetovigilanza.

I prodotti cosmetici sono prodotti di largo consumo utilizzati oggi in tutte le fasce di età. Il Regolamento CE n. 1223/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio stabilisce che i prodotti cosmetici messi a disposizione sul mercato debbano essere sicuri per la salute umana se utilizzati in condizioni d'uso normali o ragionevolmente prevedibili. Nonostante questo, però, è possibile che si verifichino degli effetti indesiderabili a seguito di utilizzo di un prodotto cosmetico.

La cosmetovigilanza è l'insieme delle attività per la raccolta e la gestione delle segnalazioni di effetti indesiderabili attribuibili all'uso di un cosmetico con lo scopo di facilitare la sorveglianza post-marketing e garantire la tutela della salute dei cittadini.

Gli effetti indesiderabili (EI), in inglese "undesirable effects (UEs)", sono definiti come "reazioni avverse per la salute umana attribuibili alle normali o ragionevolmente prevedibili condizioni di uso di un prodotto cosmetico".

Gli effetti indesiderabili gravi (EIG), in inglese "serious undesirable effects (SUEs)", sono definiti come effetti indesiderabili che inducono incapacità funzionale temporanea o permanente, disabilità, ospedalizzazione, anomalie congenite, rischi mortali immediati o decesso.

Il Ministero della Salute ha attivato una piattaforma informatica centralizzata per la raccolta e la gestione delle segnalazioni di effetti indesiderabili gravi e non gravi correlati all'utilizzo di un cosmetico.

Epoetine umane: gravi reazioni avverse cutanee.

In seguito a segnalazioni post-marketing di gravi reazioni avverse cutanee - in particolare SJS, NET e reazioni caratterizzate da vescicole e desquamazioni con alcune epoetine - è stata effettuata un'analisi dettagliata di tutti i casi (quelli compresi nella banca dati europea di farmacovigilanza EudraVigilance e quelli ricevuti dai titolari di AIC) per tutti i medicinali contenenti epoetine.

Questa analisi ha mostrato che le gravi reazioni cutanee, incluse SJS e NET, possono essere considerate un rischio di classe per tutte le epoetine. Le reazioni più severe sono state riportate con quelle a lunga durata d'azione ed includevano casi con regressione delle manifestazioni alla sospensione del farmaco (dechallenge positivo) e con ricomparsa delle manifestazioni ad una nuova somministrazione (rechallenge positivo). La frequenza di queste gravi reazioni cutanee non può essere calcolata, ma si verificano molto raramente.

I pazienti devono essere informati dei seguenti segni e sintomi di gravi reazioni cutanee, quando iniziano il trattamento con una

In questo numero

La Cosmetovigilanza.	1
Epoetine: gravi reazioni avverse cutanee.	1
Mezzi di contrasto a base di gadolinio.	2
Finasteride: depressione o ideazione suicidaria.	2
Codex®: nuove controindicazioni.	2
Reazioni avverse muscolari associate a IPP.	3
Cannabis: Position Statement GIMBE.	3
Antibiotici e danno acuto renale in pediatria.	3
Interazioni farmaco-alimento: il pompelmo.	4

In seguito all'acquisizione delle segnalazioni il Ministero procede alla validazione e valutazione delle schede verificandone la completezza e la presenza dei dati necessari, eventualmente richiedendo al segnalatore ulteriori informazioni e dati mancanti. Effettuata la valutazione del nesso di causalità tra l'effetto indesiderabile e il prodotto cosmetico, il Ministero provvede ad archiviare le segnalazioni ricevute nella banca dati italiana di cosmetovigilanza.

Le segnalazioni degli effetti riconosciuti come gravi vengono trasmesse dal Ministero della Salute alle autorità competenti degli altri Stati membri.

Approfondimento: Ministero della Salute - Cosmetovigilanza

http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=149&area=cosmetici&menu=vigilanza

epoetina: eruzione cutanea diffusa con arrossamento e vescicole della pelle e della mucosa orale, degli occhi, del naso, della gola o della zona genitale che è successiva a sintomi simil-influenzali, che includono febbre, stanchezza, dolore muscolare ed articolare. Questo spesso porta a esfoliazione e desquamazione della zona della pelle coinvolta, che appare simile ad una grave ustione.

I pazienti che sviluppano questi segni e sintomi devono ricevere istruzioni di contattare immediatamente il medico ed interrompere il trattamento con epoetina. In caso di reazioni avverse cutanee gravi, come la SJS o la NET, il paziente non deve più assumere epoetina.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il Foglio Illustrativo di tutti i medicinali contenenti epoetina saranno aggiornati per includere il rischio di reazioni avverse cutanee gravi.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/final_Epoetins-DHPC_29.09.2017.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.



Agenti di contrasto per uso umano a base di gadolinio.

Una revisione globale condotta dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha riscontrato evidenze convincenti che, a seguito dell'uso di mezzi di contrasto endovenosi a base di gadolinio per scansioni di risonanza magnetica (RM), ci sia accumulo di gadolinio nel cervello.

L'accumulo è stato confermato da studi che hanno misurato le concentrazioni di gadolinio usando la spettrometria di massa e gli incrementi di intensità di segnale nel tessuto cerebrale nelle scansioni di RM. È stato osservato che i mezzi di contrasto lineari a base di gadolinio hanno una maggiore propensione all'accumulo di gadolinio nel cervello rispetto agli agenti macrociclici.

Non esiste, attualmente, alcuna evidenza che i depositi di gadolinio nel cervello abbiano causato danni ai pazienti; tuttavia, non essendo noti i rischi a lungo termine associati all'accumulo di gadolinio nel tessuto cerebrale, l'EMA ha raccomandato che i mezzi di contrasto lineari per uso endovenoso siano sospesi nell'UE ad eccezione dell'acido gadopentico e dell'acido gadobenico, che continueranno a essere disponibili esclusivamente per l'impiego nelle scansioni epatiche.

Tali medicinali sono stati sospesi in Italia a partire dal 28 febbraio 2018 e, pertanto, non devono più essere utilizzati. La sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) ha coinvolto i medicinali per uso endovenoso Omniscan®, Magnevista®, Magnetolux®, Magnevist® e Magnograf®.

La sospensione dell'AIC comporta il divieto di vendita e il divieto di utilizzo dei medicinali; avendo natura cautelare ed essendo adottata a tutela della salute pubblica, con il fine specifico di impedirne la vendita e l'utilizzo, non consente lo smaltimento delle scorte già



AIFA ha disposto la sospensione dell'autorizzazione alla immissione in commercio dei medicinali per uso endovenoso Omniscan®, Magnevista®, Magnetolux®, Magnevist® e Magnograf®, in attuazione della decisione della Commissione europea.

distribuite che, pertanto, dovranno essere ritirate.

Il mezzo di contrasto a struttura lineare acido gadopentico continuerà a rimanere disponibile esclusivamente per l'uso intra-articolare; i mezzi di contrasto a struttura macrociclica per uso endovenoso ed intra-articolare rimarranno anch'essi disponibili.

Gli operatori sanitari dovranno utilizzare i mezzi di contrasto a base di gadolinio solamente quando non sia possibile ottenere le necessarie informazioni diagnostiche con scansioni non intensificate.

Gli operatori sanitari dovranno sempre utilizzare la minor dose possibile in grado di fornire sufficiente intensificazione per la diagnosi.

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.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII_DHPC_Gadolinium_12_02_2018.pdf



Finasteride 1 mg: rari casi di depressione o ideazione suicidaria.

La finasteride è un farmaco inibitore dell'enzima 5-alfa reduttasi di tipo II che converte il testosterone nello steroide più attivo diidrotestosterone (DHT). La finasteride è utilizzata per il trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna e dell'alopecia androgenetica nel maschio. Il dosaggio autorizzato per il trattamento dell'alopecia androgenetica negli uomini di età compresa tra i 18 e i 41 anni è inferiore a quello utilizzato per le altre patologie (1 mg/die vs. 5 mg/die).

La revisione periodica europea del profilo beneficio/rischio (b/r) dei medicinali contenenti finasteride si è conclusa ed il b/r dei medicinali contenenti finasteride è rimasto positivo.

Comunque, attraverso il sistema inglese Yellow Card sono stati segnalati casi di depressione e/o ideazione suicidaria con l'uso di finasteride 1 mg (v. *Farmacovigilanza Flash 5/2017*).

Gli operatori sanitari devono monitorare attentamente i pazienti che assumono medicinali contenenti finasteride 1 mg e, in caso di sintomi di depressione e/o ideazione suicidaria, si raccomanda di far interrompere il trattamento stesso.

Si consiglia di avvisare i pazienti e coloro che li assistono di informare il medico prescrittore in caso di alterazione del comportamento o dell'umore, ovvero di insorgenza di depressione o segni/sintomi di ideazione suicidaria.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_NII_finasteride_1_mg_29.11.2017.pdf



Saccharomyces boulardii (Codex®): nuove controindicazioni.

S. boulardii è un sostituto della flora batterica intestinale disponibile sotto forma di prodotto liofilizzato derivato da un ceppo di lieviti in coltura ed indicato per la profilassi ed il trattamento del dismicrobismo intestinale e sindromi diarroiche correlate.

In alcuni pazienti trattati con Codex® si sono verificati casi rari di fungemia, tra cui casi fatali in pazienti in condizioni critiche.

Questo medicinale era già controindicato nei pazienti con catetere venoso centrale ed è ora controindicato anche nei pazienti in condizioni critiche o immunocompromessi.

Anche altri pazienti, che si trovano nelle immediate vicinanze dei pazienti trattati con *S. boulardii*, potrebbero essere a rischio di contaminazione con i microrganismi. Si deve pertanto prestare particolare attenzione alla manipolazione del prodotto in presenza di pazienti in condizioni critiche o immunocompromessi o di pazienti con catetere venoso centrale o catetere periferico non trattati con *S. boulardii*.

Al fine di evitare qualsiasi contaminazione da contatto o contaminazione aerea con i microrganismi, le bustine o le capsule non devono essere aperte negli ambienti in cui si trovano i pazienti. Durante la manipolazione dei probiotici, gli operatori sanitari devono indossare i guanti e quindi smaltirli immediatamente e lavare accuratamente le mani.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Saccharomyces_boulardii_30.11.2017.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!

Reazioni avverse muscolari associate a IPP: analisi dei dati italiani.

Diversi case report e un'importante serie di casi pubblicati dal Centro di Riferimento di Farmacovigilanza dell'OMS hanno suggerito che anche gli inibitori di pompa protonica (PPI) potrebbero essere associati all'insorgenza di reazioni avverse muscolari.

Uno studio condotto sulla banca dati delle segnalazioni spontanee di reazione avversa a farmaci dell'AIFA, nel periodo compreso tra il primo luglio 1983 e il 31 maggio 2016, ha valutato il segnale di rischio di reazioni avverse muscolari (rabbdomiolisi in particolare) legate all'uso dei PPI.

Lo studio ha tentato di valutare l'associazione tra PPI e danno muscolare escludendo l'effetto di mascheramento del segnale esercitato dalle statine, considerando anche che il ruolo causale dei PPI potrebbe non essere riconosciuto dai segnalatori, che magari riportano l'inibitore di pompa nella segnalazione come farmaco concomitante e non come farmaco sospetto.

Tra gli obiettivi secondari, lo studio ha valutato inoltre una possibile interazione tra gli inibitori di pompa protonica e le statine che potrebbe aumentare la frequenza di segnalazione di reazioni avverse muscolari

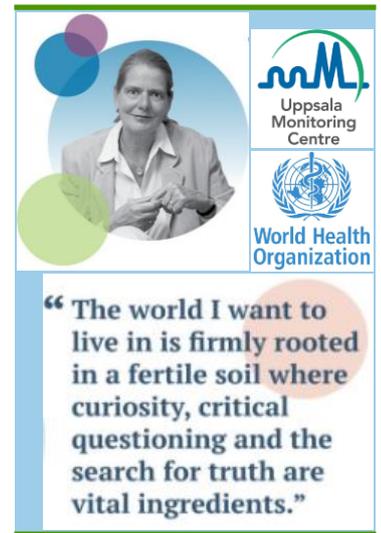
per le statine.

Lo studio ha incluso 274.108 segnalazioni. L'odds ratio di segnalazione per le reazioni avverse muscolari indotte da inibitori di pompa protonica, aggiustato per età e sesso, è stato di 1,484 (limiti di confidenza al 95% da 1,204 a 1,829).

I risultati confermerebbero un segnale per le reazioni avverse muscolari in generale correlato all'intera classe di PPI nel database italiano delle reazioni avverse ai farmaci. La rabbdomiolisi viene evidenziata come potenziale segnale per i PPI solo nell'analisi di sensibilità che non tiene conto del ruolo causale del farmaco attribuito dal segnalatore.

Sarebbe opportuno che i clinici tenessero bene in considerazione il potenziale miotossico di questi farmaci e, di fronte a una reazione muscolare, considerassero anche gli inibitori di pompa protonica tra le potenziali cause, segnalandoli come sospetti quando le cause alternative siano state ragionevolmente escluse.

Approfondimenti:
Drug Saf. 2017 Oct;40(10):895-909



Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la Farmacovigilanza è la disciplina e l'insieme di attività volte all'individuazione, valutazione e prevenzione di effetti avversi o altri problemi correlati all'utilizzo dei farmaci.

Uppsala Monitoring Centre – Dr. Marie Lindquist, Director

Cannabis terapeutica: Position Statement GIMBE.



Oggi, solo limitate evidenze dimostrano che la cannabis riduce il dolore neuropatico mentre su altri tipi di dolore le prove di efficacia sono insufficienti. A sottolinearlo è la Fondazione GIMBE, nel Position Statement "Uso terapeutico della cannabis nel dolore cronico: efficacia ed effetti avversi".

Il documento, che si basa su 13 revisioni sistematiche e 62 studi, ha concluso che negli adulti con dolore cronico le evidenze sui potenziali benefici e rischi della cannabis terapeutica sono ancora esigue. Limitate evidenze scientifiche dimostrano che i preparati a base di cannabis con contenuto standardizzato di THC-CBD possono alleviare il dolore neuropatico, ma le prove di efficacia sono insufficienti nei pazienti con altri tipi di dolore.

Peraltro, la maggior parte degli studi sono di piccole dimensioni, spesso con rilevanti limiti metodologici e non si conoscono gli effetti a lungo termine perché la durata del follow-up è limitata.

Rispetto ai rischi, nei pazienti con dolore cronico la cannabis si associa al rischio di eventi avversi a breve termine: sia frequenti e lievi (es. vertigini, senso di stordimento), sia rari e severi (es. tentato suicidio, paranoia, agitazione).

Tra i rischi meglio documentati quelli per la salute mentale: l'uso di cannabis si associa allo sviluppo di sintomi psicotici e di esacerbazioni di sintomi maniacali nel disturbo bipolare; l'intossicazione acuta aumenta il rischio di incidenti con veicoli a motore e l'utilizzo a lungo termine influenza negativamente le funzioni cognitive e si associa con una grave forma di vomito ciclico.

Approfondimento: Evidence 2017; 9 (9): e1000173.

Antibiotici e danno renale acuto in pediatria.



Tra i bambini ricoverati in ospedale e trattati con vancomicina e piperacillina-tazobactam (TZP) aumenta il rischio di danno renale acuto (AKI), secondo quanto conclude uno studio multicentrico pubblicato su JAMA Pediatrics dai ricercatori della Divisione malattie infettive del Children's Hospital di Philadelphia.

Allo studio, svolto in sei grandi ospedali pediatrici, hanno preso parte 1.915 bambini tra 6 mesi e 18 anni trasportati in pronto soccorso, successivamente ricoverati per più di tre giorni e trattati con vancomicina endovena in associazione con un β -lattamico anti-pseudomonas. L'indicatore prognostico primario era la comparsa di AKI nel periodo compreso tra il terzo e il settimo giorno di degenza e comunque entro due giorni dall'inizio del trattamento combinato.

I ricercatori hanno scoperto che l'associazione tra vancomicina e TZP era addirittura tre volte più nefrotossica rispetto alla vancomicina più qualsiasi altro beta-lattamico anti-pseudomonas utilizzato (adjusted odds ratio: 3.40; 95% CI, 2.26-5.14). Per dirla in numeri, tra i bambini ai quali è stata somministrata vancomicina più un altro beta-lattamico anti-pseudomonas, l'8,2% ha sviluppato un AKI associato al trattamento antibiotico. E in cima alla lista c'era proprio l'associazione con TZP, responsabile dell'11,7% dei casi totali di danno renale acuto.

I pediatri devono essere consapevoli del rischio di danno renale acuto nella scelta degli antibiotici, limitando da un lato la durata della cura con vancomicina e TZP e dall'altro tenendo sotto controllo i bambini trattati con l'associazione.

Approfondimento: JAMA Pediatr. 2017 Dec 4; 171(12): e173219.

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

Interazione farmaci-alimenti: il ruolo del pompelmo.

Il consumo di pompelmo, come frutto o succo, può interferire con il funzionamento di alcuni farmaci come statine, antipertensivi, ansiolitici, corticosteroidi, antiaritmici e antistaminici, ma l'impatto sulla salute dipende dalla persona, dal tipo di farmaco e dalla quantità del frutto che si consuma.

A ricordarlo, in una comunicazione ai consumatori, è la Food and Drug Administration (FDA) che fa sapere di aver chiesto di inserire nell'etichetta di farmaci da prescrizione e da banco a somministrazione orale, l'avvertimento di non consumare questo frutto durante il loro uso.

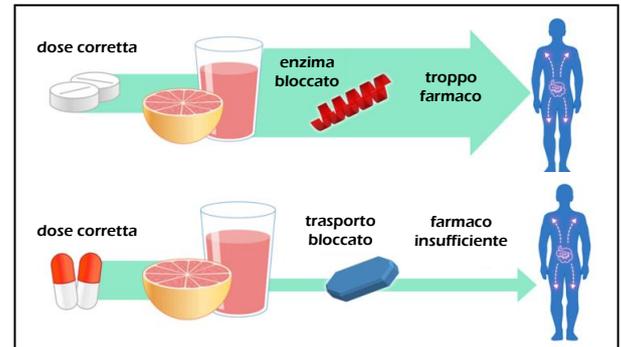
L'FDA segnala che i farmaci con cui si corre questo rischio sono: alcune statine come simvastatina e lovastatina (meno con atorvastatina); alcuni calcio antagonisti come nifedipina, nimodipina e amlodipina; farmaci antirigetto come le ciclosporine; ansiolitici come buspirone ma anche diazepam, midazolam e triazolam; alcuni corticosteroidi per il morbo di Crohn come budesonide; alcuni antiaritmici come amiodarone; alcuni antistaminici come terfenadina e fexofenadina.

Poiché la gravità dell'interferenza dipende da diverse variabili, l'ente suggerisce di parlare con il medico o con il farmacista del medicinale assunto e, se si è soliti assumere il pompelmo nella dieta, di quanto se ne consuma.

Meno di 250 ml di succo di pompelmo possono modificare il metabolismo di alcuni farmaci. Questa interazione avviene a causa di una via comune che coinvolge una specifica isoforma del citocromo P450 - il CYP3A4 - presente sia nel fegato sia nella parete intestinale. Il succo di pompelmo esercita il suo effetto soprattutto a livello dell'intestino: dopo l'ingestione, un substrato contenuto nel pompelmo si lega all'isoenzima intestinale riducendo direttamente il metabolismo di primo passaggio e causando una forte

diminuzione dell'espressione della proteina CYP3A4. Entro 4 ore dall'ingestione, avviene una riduzione della concentrazione effettiva del CYP3A4, con effetti che durano fino a 24 ore. Il risultato complessivo è l'inibizione del metabolismo dei farmaci nell'intestino ed un aumento della biodisponibilità per via orale e, quindi, della concentrazione del farmaco nel sangue, da cui l'aumento del rischio di reazioni avverse.

Gli individui esprimono in percentuali differenti il CYP3A4, per cui quelli con una maggiore concentrazione intestinale dell'isoenzima sono più sensibili alle interazioni succo di pompelmo-farmaco.



Dato che la risposta è prolungata, tale interferenza non viene evitata separando l'assunzione del farmaco da quella del frutto.

Per altri farmaci che utilizzano proteine carrier per entrare nelle cellule (es. fexofenadina), invece, il meccanismo è diverso: il succo di pompelmo può bloccare l'azione dei trasportatori, diminuendo la quantità di farmaco nel sangue, da cui la possibilità che il farmaco non riesca a svolgere la propria attività terapeutica.

Approfondimento: US Food and Drug Administration <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm292276.htm>.

ASL VC

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

Telefono:

+39 0161 593120

Fax:

+39 0161 593501

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. 2, No. 2, Marzo 2018



Valproato vietato in gravidanza.

I medicinali contenenti valproato sono disponibili da molti anni nei paesi dell'UE per il trattamento dell'epilessia, del disturbo bipolare e, in alcuni paesi, dell'emicrania. È noto che se assunto in gravidanza può causare malformazioni nel bambino e disturbi dello sviluppo dopo la nascita.

Sebbene, in precedenza, fossero stati presi provvedimenti per informare meglio le donne su questi rischi e scoraggiare l'uso di valproato nelle ragazze e nelle donne, a meno che non esistesse un'alternativa, le prove dimostrano che questa informazione non è ancora arrivata ai pazienti.

I medicinali a base di valproato sono quindi controindicati, ovvero non devono essere utilizzati, in ragazze e donne in grado di avere figli, a meno che non venga seguito uno speciale programma di prevenzione della gravidanza (PPP). Questo include:

- valutazione della possibilità di ciascuna paziente di rimanere incinta;
- esecuzione di test di gravidanza prima di iniziare e durante il trattamento, come richiesto;
- consulenza sui rischi del trattamento con valproato e necessità di una contraccezione efficace durante tutto il trattamento;
- revisione del trattamento in corso da parte di uno specialista almeno una volta l'anno;
- introduzione di un nuovo modulo di riconoscimento dei rischi che pazienti e prescrittori dovranno sottoscrivere a ciascuna revisione annuale, per confermare che è stata data e compresa una

In questo numero

Valproato controindicato in gravidanza.	1
Retinoidi: nuove informazioni di sicurezza.	1
Esmya® e grave danno epatico.	2
Zinbryta®: revocata la AIC per motivi di sicurezza.	2
ellaOne®: registro delle gravidanze.	2
Gestione dei rischi della politerapia.	3
Pittogramma per le donne in gravidanza.	3
Farmaci ed effetti sulla guida.	3
Aliskiren ... mela, arancia e pompelmo.	4

consulenza appropriata.

Il trattamento con valproato non dovrebbe mai essere iniziato a meno che non siano possibili trattamenti alternativi, anche nelle ragazze di età inferiore alla pubertà.

In gravidanza il valproato è controindicato e deve essere deciso un trattamento alternativo, con un'adeguata consulenza specialistica, per le donne che pianificano una gravidanza; tuttavia, potrebbe esserci un piccolo numero di donne con epilessia per le quali non esiste un adatto trattamento alternativo al valproato e che dovrebbero essere adeguatamente supportate e consigliate.

Approfondimenti:

- http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Valproate_EMA_IT_23.03.2018.pdf
- <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aggiornamento-degli-strumenti-di-minimizzazione-del-rischio-correlato-all%E2%80%99uso-del-valproato->

Retinoidi: prevenzione della gravidanza e disordini neuropsichiatrici.

La revisione dei dati disponibili sulla teratogenicità e sui disturbi neuropsichiatrici con farmaci retinoidi ha concluso che è necessario rafforzare le raccomandazioni per la prevenzione della gravidanza e sensibilizzare sui possibili rischi neuropsichiatrici.

I retinoidi orali (acitretina, alitretinoina, bexarotene, isotretinoina, e tretinoina) sono altamente teratogeni e non devono essere utilizzati durante la gravidanza.

Acitretina, alitretinoina e isotretinoina devono essere utilizzati in accordo alle condizioni previste dal programma di prevenzione della gravidanza (PPP) per tutte le donne in età fertile [v. *valproato*].

Per bexarotene e tretinoina orale si ritiene che, alla luce dell'indicazione oncologica e della popolazione target, soggetta a cure specialistiche in ambito ospedaliero, non sia necessaria l'implementazione di un PPP.

I retinoidi topici (adapalene, alitretinoina, isotretinoina, tazarotene e tretinoina), ancorché l'assorbimento sistemico sia trascurabile e pare improbabile che causino danni al feto, per precauzione, sono

controindicati nelle donne in gravidanza e nelle donne che pianificano una gravidanza.

Casi di depressione, ansia aggravata dalla depressione e alterazioni dell'umore sono stati riportati raramente in pazienti che assumevano retinoidi orali. Non è stato possibile, comunque, identificare un chiaro aumento del rischio di disturbi neuropsichiatrici in persone che assumono retinoidi orali rispetto a quelli che non li assumono. Tuttavia, poiché i gravi disturbi della pelle aumentano di per sé il rischio di disturbi psichiatrici, un'avvertenza su questo rischio viene inserita nelle informazioni sul prodotto per i retinoidi orali.

I pazienti trattati con retinoidi orali devono essere monitorati per segni e sintomi di depressione e indirizzati ad un trattamento appropriato, se necessario. Dovrà essere prestata particolare attenzione ai pazienti con storia di depressione.

Approfondimento:

- http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Retinoids_23.03.2018.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.



Esmya® (ulipristal acetato 5 mg) e grave danno epatico.

Esmya® (ulipristal acetato) è stato autorizzato per il trattamento dei sintomi da moderati a gravi dei fibromi uterini, nelle donne che non hanno raggiunto la menopausa. Può essere utilizzato fino a 3 mesi prima che le donne si sottopongano ad un intervento chirurgico per rimuovere i fibromi. In altre pazienti, il trattamento può anche essere condotto a lungo termine, con un periodo di pausa tra un trattamento e l'altro.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha avviato una revisione del medicinale Esmya® in seguito alla presenza di quattro segnalazioni di grave danno epatico, tre dei quali si sono conclusi con un trapianto di fegato, in pazienti trattati con il medicinale.

Il Comitato di valutazione dei rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha effettuato una prima valutazione dei casi di danno epatico e ha ritenuto che Esmya® potesse esserne la causa. Vista la gravità del danno epatico osservato e la probabile correlazione con l'uso del medicinale, si ritiene necessaria una revisione più approfondita. Il PRAC valuterà tutti i dati disponibili per determinare se vi siano implicazioni nell'uso di Esmya®.

Fino al completamento della revisione, al fine di tutelare al meglio le pazienti, sono state concordate le seguenti misure temporanee:

- Il trattamento con Esmya® non deve essere iniziato in nuove pazienti o pazienti che abbiano completato un precedente ciclo di trattamento.
- Per le pazienti in cura con Esmya® è necessario monitorare la funzionalità epatica almeno una volta al mese e a 2-4 settimane dall'interruzione del trattamento.
- Qualora una paziente mostri segni o sintomi compatibili con un



ellaOne®, contraccettivo di emergenza a base di ulipristal acetato, è vendibile al pubblico senza obbligo di ricetta medica per le pazienti di età uguale o superiore a 18 anni, è invece soggetto a ricetta medica da rinnovare di volta in volta per le pazienti di età inferiore a 18 anni.

danno epatico (nausea, vomito, dolore all'ipocondrio destro, anoressia, astenia, ittero, ecc.), la paziente deve essere immediatamente sottoposta ad analisi e test della funzionalità epatica. Le pazienti che presentano livelli di transaminasi 2 volte superiori al limite normale, durante il trattamento con Esmya®, devono interrompere il trattamento ed essere sottoposte a stretto monitoraggio.

- Le pazienti devono essere informate riguardo le misure specifiche da intraprendere in caso di insorgenza di segni e sintomi di danno epatico.

Ulipristal acetato è anche il principio attivo di un altro medicinale autorizzato per la contraccezione d'emergenza, in dose singola, di nome ellaOne®; non sono stati segnalati casi di grave danno epatico e non vi sono problemi nell'uso di questa specialità medicinale, al momento.

Approfondimenti:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII_Esmya_19.02.2018.pdf
http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Esmya_EMA_IT.pdf



Zinbryta®: sospesa l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)

Zinbryta® (daclizumab beta) è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla, nelle forme recidivanti (relapsing multiple sclerosis, RMS) che hanno avuto una risposta inadeguata ad almeno due terapie modificanti la malattia (DMT) e per i quali è controindicato, o comunque non idoneo, il trattamento con qualsiasi altra DMT.

In seguito alla segnalazione di casi di encefalite e meningoencefalite in pazienti trattati con Zinbryta® l'Agenzia Europea dei Medicinali ha avviato una revisione della sicurezza di questo medicinale. Parallelamente, l'azienda produttrice ha preso la decisione di revocare volontariamente l'AIC per Zinbryta® nell'UE.

I medici devono contattare immediatamente i pazienti che hanno in trattamento con Zinbryta® per discutere le opzioni terapeutiche alternative.

Tutti i pazienti che interrompono Zinbryta® devono essere monitorati almeno mensilmente e devono essere informati che, anche fino a sei mesi dopo l'interruzione del trattamento, possono verificarsi reazioni avverse; inoltre, devono essere avvertiti di contattare immediatamente il loro medico se compaiono nuovi sintomi quali febbre prolungata, cefalea grave, nausea o vomito.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Zinbryta_DHPC_I TA_12-03-2018.pdf



ellaOne®: richiamo all'utilizzo del Registro delle Gravidanze.

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

Sebbene ellaOne® riduca significativamente il rischio di gravidanza (da 5,5 a 0,9% se assunto entro le prime 24 ore) non può prevenire tutte le gravidanze; questo è il motivo per cui è stato istituito un Registro delle Gravidanze, come requisito obbligatorio richiesto da EMA, per facilitare la raccolta delle informazioni sulle gravidanze esposte per qualsiasi ragione a ellaOne®.

Fino ad oggi, i dati raccolti attraverso questo registro delle gravidanze, insieme ai dati di vigilanza postmarketing, hanno consentito di registrare 1.119 casi di gravidanze esposte ad ellaOne®.

È necessario il supporto degli operatori sanitari per monitorare i casi di gravidanza in donne che hanno utilizzato ellaOne®, utilizzando il registro dedicato.

Nel caso particolare dei Centri per l'interruzione volontaria della gravidanza, si prega di richiedere a ogni donna in gravidanza se ha fatto uso di contraccezione d'emergenza e, in caso affermativo, di identificare precisamente con quale farmaco. Anche le donne direttamente interessate possono inserire i dati nel registro dedicato.

Link al Registro delle Gravidanze con ellaOne®:
<http://www.hra-pregnancy-registry.com/it/>

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!

Guida italiana per la gestione dei rischi della politerapia.

La politerapia è un fenomeno in costante aumento: si calcola che in Italia l'11% degli ultra 65enni assuma 10 o più farmaci e circa il 50% ne assuma tra 5 e 9.

Allo scopo di aiutare i pazienti a curarsi in sicurezza, evitando errori ed effetti collaterali, è apparsa su JAMA una guida semplice per la gestione delle politerapie, proposta da ricercatori italiani (Graziano Onder e Alessandra Marengoni).

L'assunzione contemporanea di più farmaci si verifica quando una persona è affetta da più patologie, solitamente croniche, come l'ipertensione, l'osteoporosi, il diabete o la cardiopatia ischemica. I rischi della politerapia però non sono pochi e possono essere legati alla non corretta assunzione dei farmaci o all'interferenza tra due o più farmaci.

Vi è poi l'effetto che un farmaco somministrato per curare un certo sintomo può avere su un'altra condizione da cui è affetto il paziente, esacerbandola (interazione farmaco-malattia); i FANS potrebbero aumentare la pressione arteriosa o peggiorare la funzionalità renale e pertanto non andrebbero utilizzati in chi soffre di

ipertensione arteriosa o nefropatia.

Le strategie suggerite dalla guida ai pazienti, al fine di evitare i potenziali rischi legati alla politerapia, sono le seguenti: è bene avere sempre uno schema preciso delle terapie assunte, inclusi gli integratori e i prodotti erboristici che possono interferire con il corretto funzionamento di alcuni farmaci; può essere utile coinvolgere un familiare o una persona di supporto (caregiver) nella gestione delle politerapie; ci si può aiutare anche con i dispenser giornalieri e settimanali in modo da non ripetere l'assunzione di pillole più volte o, al contrario, di dimenticare di prenderle; è fondamentale informare il proprio medico di tutta la terapia assunta e avere chiaro il perché un certo farmaco è stato prescritto e discutere con il proprio curante dei suoi possibili effetti collaterali; occorre rivedere periodicamente con il proprio medico lo schema terapeutico, cercando insieme a lui di semplificare e ottimizzare il più possibile la terapia; modificare gli stili di vita potrebbe rendere superflua l'assunzione di alcuni farmaci.

Approfondimenti:
JAMA. 2017; 318(17): 1728.



Tips for Managing Polypharmacy

Keep an accurate, updated list of your prescribed medications. Ask each clinician you visit to review your list.

Inform your doctor of any supplements, herbal products, and over-the-counter medications you are taking.

Understand why you are taking each of your medications. Be aware of what side effects to look out for.

Discuss ways to simplify your medication regimen with your doctor. Ask if you can discontinue any medications.

Take all medications as prescribed. Do not suddenly stop taking any prescribed medication.

N. S. Ghosh

Approfondimento:
National Institute on Aging
www.nia.nih.gov/health/safe-use-medicines-older-adults.

La politerapia, specie negli anziani, impone un onere considerevole in disabilità e ricoveri ospedalieri, ma soprattutto in eventi avversi.

Uno dei modi per ridurre i danni da politerapia è il deprescribing, ossia l'insieme dei processi che porta alla sospensione sicura ed efficace dei farmaci inappropriati.

www.deprescribing.org

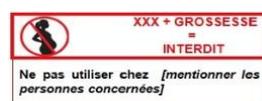
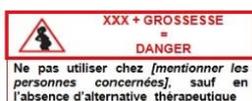
Pittogramma sulle confezioni per le donne in gravidanza.



In Francia è arrivato un bollino stampato direttamente sulla scatola per segnalare alle donne in gravidanza i farmaci potenzialmente pericolosi; ciò grazie ad un provvedimento della Direction Generale Santé del Ministero della Salute che mira a dare ancora maggiore evidenza alle avvertenze che già compaiono sui foglietti illustrativi.

Due, in particolare, i bollini ideati allo scopo dalle autorità sanitarie francesi:

- un triangolo rosso recante all'interno la silhouette di una donna incinta contraddistinguerà tutti i farmaci sconsigliati nel periodo di gravidanza, da assumere cioè soltanto se non ci sono alternative terapeutiche disponibili;



- un cerchio rosso barrato, sempre accompagnato dalla silhouette della mamma con il pancione, indicherà invece i farmaci assolutamente da evitare.

In entrambi i casi, poi, una breve didascalia di accompagnamento spiega il significato del logo e rammenta il principio attivo del medicinale, in modo da aiutare le consumatrici a ricordare i prodotti cui prestare più attenzione.

Circa il 60% dei farmaci attualmente in commercio in Francia dovrà recare sulla confezione uno dei due bollini: il 40% circa il logo che consiglia l'uso del prodotto in gravidanza, il 20% quello che lo vieta.

Approfondimento: <http://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/les-boites-de-medicaments-s-adaptent-pour-améliorer-la-visibilité-de->

Farmaci ed effetti sulla guida: informazioni e percezione del rischio.



Molti pazienti a cui vengono prescritti farmaci che potrebbero compromettere la sicurezza alla guida affermano di non ricordare di essere stati avvertiti di questo rischio, secondo i ricercatori del Pacific Institute for Research and Evaluation di Calverton (U.S.A.) e della West Virginia University a Morgantown.

Nel complesso, 7.405 guidatori selezionati a caso in 60 centri hanno completato un sondaggio che conteneva domande sul loro uso di farmaci da prescrizione.

Di questi, il 19,7% ha riferito di avere fatto uso entro i due giorni precedenti il sondaggio di un farmaco con potenziale interessamento delle capacità di guida e il 78,2% ha affermato che il farmaco era stato prescritto direttamente all'interessato. L'85,8% degli utilizzatori di sedativi e l'85,1% degli utilizzatori di narcotici prescritti hanno segnalato di aver ricevuto informazioni sulla potenziale pericolosità alla guida, rispetto a solo il 62,6% degli utilizzatori di farmaci stimolanti e al 57,7% di utilizzatori di farmaci antidepressivi prescritti. Era presente una variazione per sesso, razza/etnia, reddito, regione geografica e orario del giorno per quanto riguarda la ricezione degli avvertimenti.

Lo studio fornisce prove di opportunità mancate per la fornitura di informazioni su possibili rischi alla guida, identifica i sottogruppi che potrebbero necessitare di interventi migliorati e offre una prova preliminare del fatto che ricevere avvertenze rispetto ai possibili problemi alla guida sia associato a una maggiore percezione del rischio.

Approfondimento: Journal of Studies on Alcohol and Drugs. 2017; 78 (6): 805-13.

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

Aliskiren ... mela, arancia e pompelmo.

La somministrazione di succo di frutta e di aliskiren ha portato ad una diminuzione dell'AUC (area sotto la curva concentrazione/tempo) e della C_{max} di aliskiren.

POMPELMO. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) riporta che la somministrazione concomitante di 300 ml di succo di pompelmo con aliskiren 150 mg ha prodotto una diminuzione del 61% dell'AUC di aliskiren (Eur J Clin Pharmacol. 2012;68:697-708) e la somministrazione concomitante con aliskiren 300 mg ha prodotto una riduzione del 38% dell'AUC di aliskiren (Clin Pharmacol Ther. 2010;88:339-42).

Il meccanismo ha coinvolto una minore biodisponibilità, come indicato da una ridotta C_{max} (-81% e -61% nei due studi). L'effetto del succo di pompelmo è variato notevolmente tra gli individui, rendendo difficile prevedere l'impatto dell'interazione in un singolo paziente. Presumibilmente, l'interazione coinvolge l'inibizione del trasportatore intestinale OATP1A2, coinvolto nella diffusione attiva dell'aliskiren.

ARANCIA. Uno studio che ha coinvolto 12 soggetti sani ha rilevato che la somministrazione concomitante di 200 ml di succo di arancia con aliskiren 150 mg ha prodotto una riduzione del 62% (95% CI 47%-72%, $P < 0.001$) dell'AUC e dell'80% (95% CI 63%-89%, $P < 0.001$) del picco di concentrazioni plasmatiche (C_{max}) di aliskiren. L'attività reninica è risultata maggiore (87%) durante la somministrazione di succo d'arancia rispetto all'assunzione con sola acqua. (Br J Clin Pharmacol. 2011; 71: 718-26)

MELA. Lo stesso studio, rispetto all'assunzione di 200 ml di succo di mela con aliskiren 150, ha rilevato la riduzione dell'AUC e della C_{max} di aliskiren dell'84% (95% CI 72%-91%, $P < 0.001$) e del 63% (95% CI 46%-74%, $P < 0.001$), rispettivamente. L'attività reninica è risultata maggiore con il succo di mela (67%) rispetto alla sola acqua.

In quest'ultimo studio non sono stati rilevati effetti sulla clearance

renale o sull'emivita dell'aliskiren. Il meccanismo di interazione è stato probabilmente l'inibizione dell'influsso di aliskiren mediato dal OATP2B1 nell'intestino tenue.

È possibile, quindi, che la riduzione della biodisponibilità di aliskiren sia dovuta ad una inibizione della captazione del farmaco mediata dai polipeptidi di trasporto degli anioni organici causata da componenti del succo di frutta nel tratto gastrointestinale.

L'effetto di bevande a base di estratti vegetali (inclusi gli infusi di erbe) sull'assorbimento di aliskiren non è stato investigato; comunque, composti potenzialmente inibenti l'assorbimento di



aliskiren mediato da polipeptidi trasportatori degli anioni organici sono ampiamente presenti nella frutta, nella verdura e in molti altri prodotti vegetali.

Pertanto, sia i succhi di frutta – soprattutto quelli di arancia, pompelmo e mela – sia le bevande contenenti estratti vegetali – inclusi gli infusi di erbe – non devono essere assunte insieme a aliskiren, a causa del rischio di fallimento terapeutico.

ASL VC

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

Telefono:

+39 0161 593120

Fax:

+39 0161 593501

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. 2, No. 3, Aprile 2018



Rapporto vaccinovigilanza 2016.

L'Agenzia Italiana del Farmaco ha reso disponibile il Rapporto sulla Sorveglianza Postmarketing dei Vaccini in Italia 2016, che descrive i risultati complessivi delle analisi condotte per tipologia di vaccino sulle segnalazioni inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel corso del 2016.

"Anche dal Rapporto 2016 - afferma il Direttore Generale, Mario Melazzini - non emergono problematiche di sicurezza che possono modificare il rapporto beneficio rischio dei vaccini utilizzati. Come Agenzia regolatoria, proseguendo nell'operazione di trasparenza già avviata, mettiamo sul campo e rendiamo disponibili dati e analisi rigorose, a fronte di tanta disinformazione sui vaccini, sostenuta da alcuni movimenti di opinione che, pur rappresentando una percentuale esigua della popolazione, sollevano clamore e generano dubbi troppo spesso infondati e non supportati dalle evidenze."

Le segnalazioni su vaccini inserite in RNF sono state 4.766 (11% del totale delle segnalazioni a farmaci e vaccini); di queste, 3.256 segnalazioni (68%) si riferiscono a sospette reazioni avverse che si sono verificate nel 2016.

Le segnalazioni per i vaccini batterici sono state 2.977 (l'85,3% non gravi), e si riferiscono nella quasi totalità ai vaccini meningococcici (n. 1.713) e pneumococcici (n. 1.113). Le segnalazioni per i vaccini virali sono state 1.602 (l'80,8% non gravi), di cui il 74% relative ai vaccini anti-influenzali e morbilloso. Le segnalazioni sui vaccini batterici e virali in associazione sono state 1.479 (l'85,8% non gravi).

Complessivamente, la maggior parte delle reazioni segnalate sono state definite non gravi (circa l'84%); tra queste, le più comuni sono state febbre, reazioni nel punto di iniezione (come dolore, rossore, tumefazione, eritema), irritabilità, malessere, pianto, cefalea.

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse considerate gravi sono state rare e nella maggior parte dei casi sono risultate a carattere transitorio, con risoluzione completa dell'evento segnalato e non correlabili alla vaccinazione.

Tempo di rapporti anche per Regione Piemonte e ASL VC.

Dalla pagina dedicata alla farmacovigilanza del sito web dell'ASL VC sono raggiungibili i rapporti annuali sull'attività di farmacovigilanza relativi alla Regione Piemonte e all'ASL VC stessa, riferiti al 2016.

Rispetto al 2015 le segnalazioni sono diminuite del 9,5% a livello nazionale e del 7,8% in Regione Piemonte, ciononostante il Piemonte si conferma al quinto posto per numero di segnalazioni, con un tasso di segnalazioni per milione di abitanti leggermente inferiore a quello nazionale, ma superiore al Gold Standard OMS.

In questo numero

Rapporto AIFA sulla vaccinovigilanza 2016.	1
Rapporti Piemonte e ASL VC sulle ADR 2016.	1
Fingolimod vietato se disturbi cardiaci.	2
Acidi grassi omega-3: benefici in dubbio.	2
Calcio folinato incompatibile con 5-FU.	2
Farmaci da evitare secondo Prescrivere.	3
Paracetamolo: rischio abuso.	3
Aristolochia: sul web impazzano i consigli.	3
Rischio di interazione tra ritonavir e L-tiroxina.	4

Dei sette casi con esito fatale descritti nel Rapporto 2016, nessuno è risultato correlabile con la vaccinazione tra quelli per i quali è stato possibile valutare il nesso di causalità, mentre per gli altri due casi si attendono approfondimenti richiesti.

Il 37% delle segnalazioni sono pervenute dagli specialisti, circa il 28% da altre figure professionali (che non rientrano nelle altre categorie, ad esempio medici vaccinatori), il 20% da medici ospedalieri o infermieri. Il tasso di segnalazione del Nord è risultato superiore a quello del Centro e del Sud, tranne che nella regione Sicilia dove è stato osservato un tasso tra i più elevati in Italia.

In un quadro complessivo in cui si registra un trend crescente di segnalazioni su farmaci, la tendenza relativa alle segnalazioni su vaccini, escluso il picco 2014-15, si mantiene costante.

Un numero elevato di segnalazioni non rappresenta in sé un motivo di allarme, piuttosto è testimonianza di una maggiore attenzione e responsabilità da parte del segnalatore. Si raccomanda la massima cura e completezza nella descrizione dei casi segnalati in modo da consentire un'analisi completa del dato e una corretta valutazione del nesso di causalità tra evento e farmaco somministrato.

Approfondimenti:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_Vaccini_2016.pdf

Evidente riduzione del numero di segnalazione anche per la ASL VC (-33% rispetto al 2015) che comporta l'abbandono della vetta della "classifica regionale" conquistata nel 2015 e la discesa al quinto posto. Il tasso di segnalazione risulta, comunque, ampiamente superiore a quello nazionale (1.592 vs. 743).

Le segnalazioni provengono per il 99% dal mondo ospedaliero.

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

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.

Controindicazioni di fingolimod in pazienti con disturbi cardiaci pregressi.

Fingolimod è un modulatore del recettore per la sfingosina-1-fosfato (S1P) approvato in monoterapia come trattamento modificante la malattia (Disease Modifying Therapy, DMT) nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività in pazienti adulti con:

- malattia ad elevata attività nonostante un ciclo terapeutico completo ed adeguato con almeno un trattamento modificante la malattia;
- sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente.

Il rischio di gravi disturbi del ritmo cardiaco con fingolimod, compresa l'aritmia ventricolare polimorfica (PVA), è già stato descritto nelle informazioni del prodotto. Tuttavia, sono stati riportati casi di PVA, inclusi casi fatali.

Pertanto, per minimizzare il rischio di eventi avversi gravi in pazienti con patologie cardiache, sono state aggiunte delle controindicazioni. Inoltre, sono state aggiornate le avvertenze e le precauzioni d'impiego per l'effetto immunosoppressivo di fingolimod che può potenzialmente portare ad infezioni gravi e cancro.

In particolare, per quanto riguarda il rafforzamento delle avvertenze contro l'uso di fingolimod (Gilenya®) in pazienti con disturbi cardiaci pregressi, sono state inserite le seguenti controindicazioni al suo uso:



La statunitense Food and Drug Administration ha approvato Gilenya® per il trattamento della sclerosi multipla recidivante nei bambini maggiori di 10 anni di età. Si tratta della prima approvazione da parte dell'FDA di un farmaco per il trattamento della SM nei pazienti pediatrici.

- Pazienti con infarto del miocardio, angina pectoris instabile, ictus, attacco ischemico transitorio, insufficienza cardiaca scompensata (che richiede un trattamento ospedaliero) o insufficienza cardiaca di classe III/IV secondo la classificazione New York Heart Association (NYHA) nei precedenti 6 mesi;
- Pazienti con gravi aritmie cardiache che richiedono un trattamento con medicinali antiaritmici di classe Ia (es.: chinidina, procainamide, disopiramide) e classe III (bloccanti del canale del potassio, es.: amiodarone, sotalolo, ibutilide, dofetilide);
- Pazienti con blocco atrio-ventricolare (AV) di secondo grado tipo Mobitz II o con blocco AV di terzo grado o con sindrome del nodo del seno, se non sono portatori di un pacemaker;
- Pazienti con un intervallo QTc basale ≥ 500 millisecondi.

Approfondimenti:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Gilenya-DHPC_06.11.2017.pdf

Medicinali a base di acidi grassi omega-3: benefici in dubbio.

I medicinali a base di acidi grassi omega-3 sono medicinali da assumere per via orale che contengono gli acidi grassi acido eicosapentaenoico (EPA) and acido docosaesaenoico (DHA) che si trovano comunemente nell'olio di pesce. Sono autorizzati nella maggior parte degli Stati Europei per prevenire malattie cardiache o ictus dopo infarto miocardico (in associazione con altri medicinali) e per ridurre alcuni tipi di grassi nel sangue.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) sta rivalutando l'uso dei medicinali a base di acidi grassi omega-3 in pazienti che hanno avuto un infarto, come seguito di indagini che mostrano che questi medicinali, da assumere per via orale, potrebbero non prevenire la ricorrenza di malattie cardiache o ictus.

Una recente analisi di 10 studi, su circa 78.000 pazienti, ha rilevato che l'aggiunta di medicinali a base di acidi grassi omega-3 al trattamento standard non riduceva significativamente l'infarto miocardico, l'ictus o altri problemi cardiaci e circolatori. Questi risultati sono simili a quelli di altri studi pubblicati nel 2012, che non hanno riscontrato significative riduzioni delle malattie cardiache.

Su richiesta dell'Agenzia Svedese per i medicinali, l'EMA esaminerà ora i dati sui benefici e rischi di questi medicinali e formulerà una raccomandazione in merito alle loro autorizzazioni in EU.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Omega-3_EMA_23.03.2018.pdf

Calcio (levo)folinato e incompatibilità con 5-fluorouracile.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha richiamato l'attenzione degli operatori sanitari sul rischio di formazione di precipitati quando medicinali a base di 5-fluorouracile e calcio (levo)folinato vengono mescolati, rischio già comunque noto.

La comunicazione di sicurezza fa seguito ad una revisione delle informazioni del prodotto dei medicinali a base di calcio (levo)folinato autorizzati in Italia, indicati per l'utilizzo con 5-fluorouracile, come potenziante gli effetti, nei protocolli di chemioterapia antitumorale.

Il mescolamento di calcio (levo)folinato e 5-fluorouracile nella stessa linea di infusione può determinare la formazione di precipitati di sali di calcio. Il precipitato di sali di calcio può causare l'ostruzione dei dispositivi di accesso vascolare.

Pertanto, il calcio (levo)folinato non deve essere mescolato nella stessa iniezione o infusione del 5-fluorouracile e, se i due medicinali

vengono somministrati in sequenza attraverso la stessa linea infusoriale, si raccomanda di lavare la linea con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%).

Si ricorda, inoltre, che in pazienti di età superiori a 28 giorni anche l'antibatterico ceftriaxone non deve essere somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio attraverso la stessa linea di infusione (es. attraverso un connettore a Y).

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!

La lista 2018 dei farmaci da evitare secondo la Rivista Prescrire.



Per facilitare la scelta di cure di qualità e per evitare danni sproporzionati ai pazienti, la rivista Prescrire ha pubblicato, per il sesto anno consecutivo, l'aggiornamento annuale dei farmaci da evitare in nome di una terapia farmacologica sicura.

Le valutazioni di Prescrire sul rapporto tra i rischi e i benefici dei farmaci in determinate situazioni sono basate su una rigorosa procedura che include una ricerca bibliografica sistematica e riproducibile, l'identificazione dei risultati rilevanti per il paziente, la definizione dei dati di supporto in base alla forza delle prove scientifiche, il confronto con i trattamenti standard e un'analisi degli effetti avversi noti e potenziali.

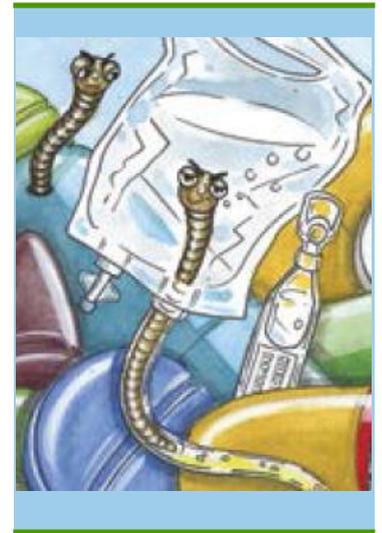
Questa revisione annuale dei farmaci da evitare per una terapia farmacologica sicura copre tutti i farmaci esaminati da Prescrire tra il 2010 e il 2017 che sono autorizzati nell'Unione europea o in Francia. Sono stati identificati 90 farmaci che presentano più rischi che benefici in tutte le indicazioni per cui sono stati autorizzati.

Nella maggior parte dei casi, quando la terapia farmacologica è veramente

necessaria, sono disponibili altri farmaci con un migliore rapporto rischio-beneficio.

Anche in situazioni gravi, quando non esiste un trattamento efficace, non vi è alcuna giustificazione per prescrivere un farmaco senza provata efficacia che provoca gravi effetti avversi. A volte è accettabile testare questi farmaci negli studi clinici, ma i pazienti devono essere informati sia dell'incertezza sul loro rapporto rischio-beneficio sia degli obiettivi del trial.

Tra i farmaci da evitare: dronedarone, meno efficace di amiodarone e gravato da altrettanti effetti avversi gravi (polmonari, epatici e cardiaci); ivabradina, senza vantaggi rispetto ai β -bloccanti ma con maggiore tossicità (infarto del miocardio e bradicardia severa); olmesartan, a causa della possibilità di enteropatia simil-celiaca; le gliptine (inibitori dell'enzima DPP₄) a causa del profilo di rischio sfavorevole - rispetto a metformina e sulfaniluree - che include gravi reazioni di ipersensibilità come anafilassi e sindrome di Stevens-Johnson, infezioni del tratto urinario e del tratto respiratorio superiore, pancreatite, pemfigoide bolloso e ostruzione intestinale.



Prescrire
LA REVUE

L'articolo è disponibile in lingua inglese al seguente link:

<http://english.prescrire.org/en/AA26644A665789B5BD5C3814F73AE19D/Download.aspx>

Paracetamolo: il "re dei farmaci OTC" spesso abusato.



Il paracetamolo è un principio attivo presente in centinaia di farmaci da banco (OTC) e da prescrizione (Rx) indicato per il dolore e la febbre, nonché in molti prodotti OTC contenenti miscele di principi attivi indicati per i sintomi associati a raffreddore, influenza, allergie e insonnia.

È considerato sicuro quando somministrato secondo le indicazioni, ma, in caso di sovradosaggio, è stato associato a danno epatico ed ha causato numerose chiamate ai centri antiveneno, accessi al pronto soccorso e ospedalizzazioni. L'attuale dose massima giornaliera raccomandata di paracetamolo negli adulti è 4 g.

Già nel 2016, l'Agenzia nazionale per la tutela della salute pubblica canadese aveva disposto che sulle confezioni venisse impressa in bella evidenza un'etichetta rossa con l'indicazione «contiene acetaminofene»; le scatolette, inoltre, dovevano riportare l'avvertenza di "non superare mai i dosaggi raccomandati", ossia quattro grammi al dì fino a un massimo di cinque giorni in caso di dolore o 3 in caso di febbre (nell'adulto), durante i quali non vanno consumati più di due bicchieri d'alcol ogni 24 ore.

A mettere in luce il rischio di abuso, in particolare per ridurre i sintomi influenzali, è ora uno studio pubblicato sul British Journal of Clinical Pharmacology, che ha coinvolto 14.481 americani adulti. Il 6,3% (IC 95%: 5,9-6,7) ha superato la dose soglia di 4 g almeno un giorno e l'1,2% (IC 95%: 1,0-1,4) ha superato la dose di 8 g. Durante la stagione influenzale c'è una probabilità maggiore di superare le dosi raccomandate a causa dell'uso di farmaci OTC contenenti associazione di principi attivi, tra cui il paracetamolo.

Approfondimento: Br J Clin Pharmacol. 2018 Mar 7. doi: 10.1111/bcp.13551.

Aristolochia: pianta nefrotossica ancora consigliata e disponibile sul web.



Il genere Aristolochia della famiglia delle Aristolochiaceae comprende numerosissime specie (oltre 350) erbacee o arbustive, alcune delle quali sono inserite nella farmacopea popolare cinese; in particolare Aristolochia fangchi, della quale si usa la radice essiccata, viene chiamata Guang Fang Ji.

Risalgono al 1993 le prime segnalazioni di casi di IRC da nefropatia interstiziale a rapida evoluzione in giovani donne di Bruxelles sottoposte a regime dietetico in una nota clinica locale, dovute ad un tragico errore che ha causato la confusione tra Aristolochia fangchi e Stefania tetrandra (Han Fan Ji) per i nomi molto simili.

Nel 2001, la Food and Drug Administration (FDA) ha emesso avvisi importanti sui rischi associati ai prodotti a base di erbe contenenti acido aristolochico (grave insufficienza renale e cancro delle vie urinarie), prodotto classificato addirittura nella Categoria 1 dei "Cancerogeni per l'uomo" (Monografia 2012, IARC, WHO), e cioè tra le sostanze ad attività certa.

A distanza di quasi vent'anni una ricerca italiana ha dimostrato come siano ancora numerosi i siti web che consigliano tisane contenenti Aristolochia per l'artrite o altri sintomi (fibromi uterini, pancreatite e sindrome dell'ovaio policistico) e danno suggerimenti per raccogliere le piante. Tra questi non solo siti di e-commerce, nei quali è possibile procurarsi i prodotti, ma anche siti di cucina, gastronomia e medicina naturale o, addirittura, un sito per mamme (la più grande community delle mamme natural) che consiglia aristolochia per i "sintomi premenstruali non seguiti da mestruazioni".

Approfondimento: Intern Emerg Med. 2018 Mar 1. doi: 10.1007/s11739-018-1813-2.

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

Rischio di interazione tra ritonavir e levotiroxina: AIFA informa.

L'Agenzia Italiana del Farmaco ha richiamato l'attenzione sulle nuove informazioni che saranno riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nel Foglio Illustrativo (FI) dei medicinali a base di ritonavir e di levotiroxina. La comunicazione di sicurezza fa seguito alla recente conclusione a livello Europeo di una procedura di valutazione del segnale di sicurezza relativo a tutti i medicinali autorizzati a livello europeo a base del principio attivo ritonavir riguardo alla possibile interazione con levotiroxina.

Il ritonavir, medicinale impiegato come booster nei regimi antivirali per il trattamento dell' HIV e dell'epatite C cronica, induce la glucuronidazione della levotiroxina; ne risulta, pertanto, una diminuita esposizione sistemica alla levotiroxina. Sebbene la glucuronidazione non sia la principale via di eliminazione della levotiroxina, bisogna considerare che gli effetti di induzione presentano una variabilità individuale molto ampia e questo aspetto riveste un ruolo importante per medicinali con stretto indice terapeutico, come la levotiroxina.

Sono stati segnalati casi post-marketing indicativi di una potenziale interazione tra medicinali contenenti ritonavir e levotiroxina.

L'ormone tireostimolante (TSH) deve essere monitorato in pazienti trattati con levotiroxina almeno durante il primo mese dall'inizio e/o dalla fine del trattamento a base di ritonavir.

I pazienti che assumono medicinali a base di ritonavir devono informare il medico o il farmacista se stanno assumendo, hanno recentemente assunto o potrebbero assumere medicinali contenenti levotiroxina.

In letteratura, sono stati riportati due casi di aumento dei livelli di TSH in pazienti trattati con levotiroxina dopo l'inizio di una terapia con ritonavir. In entrambi i pazienti i livelli di TSH non sono ritornati alla normalità nonostante l'aumento del dosaggio di levotiroxina. Un paziente aveva assunto ritonavir (600mgx2) in combinazione con saquinavir, mentre l'altro paziente aveva assunto ritonavir (dose

sconosciuta) in combinazione con lopinavir.

In realtà le possibili interazioni degli inibitori delle proteasi (IP) sono ampiamente conosciute; in particolare, tra tutti gli IP, il ritonavir è il composto che interagisce con il maggior numero di isoenzimi ed è potenzialmente responsabile del maggior numero di interazioni. Il ritonavir è il più potente inibitore dell'isoforma CYP3A4 ed inibisce moderatamente le isoforme 2D6, 2C9/10 e 2C19, mentre induce l'isoforma CYP1A2.

La contemporanea assunzione degli IP con alcune sostanze d'abuso può essere causa di reazioni gravi e talora fatali: ad esempio, il



ritonavir è in grado di aumentare in modo significativo le concentrazioni seriche di MDMA (ecstasy).

È, inoltre, di fondamentale importanza che gli operatori sanitari conoscano le possibili interazioni tra la terapia antiretrovirale ed il trattamento sostitutivo con metadone al fine di evitare la comparsa di sintomi di astinenza dovuti alla riduzione dell'efficacia del metadone, sintomi che possono indurre i pazienti in trattamento sostitutivo ad interrompere la cura per l'infezione da HIV.

ASL VC

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

Telefono:

+39 0161 593120

Fax:

+39 0161 593501

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. 2, No. 4, Maggio 2018



Vaccinazioni: la nuova guida sulle controindicazioni.

Il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità hanno reso disponibile la quinta edizione della "Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni", uno strumento di consultazione per il personale sanitario che opera nel campo delle vaccinazioni.

La guida ha lo scopo di fornire un supporto tecnico per una corretta valutazione di controindicazioni o di precauzioni alla somministrazione di un vaccino. La vaccinazione in presenza di controindicazioni o precauzioni può aumentare il rischio di reazioni avverse gravi; ma, al contrario, può accadere che alcuni sintomi o condizioni vengano erroneamente considerati vere controindicazioni o situazioni che inducono un atteggiamento di prudenza quando in realtà non precludono la vaccinazione. Questi errori comportano opportunità perse per la somministrazione dei vaccini.

Il documento è stato redatto sulla base delle migliori evidenze e delle indicazioni internazionali in tema di buona pratica vaccinale disponibili al momento della pubblicazione, sulla base dei manuali o di specifici documenti redatti da numerosi Paesi; in particolare, lo spunto strutturale deriva dal documento prodotto dai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) nel 2003. Nella guida vengono presi in considerazione tutti i vaccini disponibili in Italia.

Per praticità di consultazione la guida è strutturata in 4 sezioni, all'interno delle quali le voci sono indicate in ordine alfabetico: Reazioni temporalmente associate a una precedente dose; Allergie; Condizioni e circostanze particolari; Terapie e Trattamenti.

In ogni sezione: la prima colonna riporta in ordine alfabetico reazioni, allergie, condizioni particolari, terapie o trattamenti; la seconda colonna individua i vaccini cui sono riferite le diverse controindicazioni o precauzioni; la terza colonna esprime il giudizio d'idoneità alla vaccinazione in rapporto ai sintomi e agli stati morbosi riferiti; le note forniscono precisazioni sul giudizio d'idoneità, descrivono le eccezioni e le situazioni particolari e riportano in dettaglio ulteriori informazioni.

L'obiettivo di questa guida consiste nel facilitare il più possibile l'attività vaccinale offrendo raccomandazioni per l'uso dei vaccini anche in circostanze nelle quali, per il singolo operatore sanitario, sia difficile reperire dati di sicurezza ed efficacia che lo possano supportare nel processo decisionale.

Quando si somministra una vaccinazione alla presenza di una precauzione, deve essere valutato solo il beneficio/rischio individuale. In caso di precauzione, i principali elementi da valutare per definire il beneficio e il rischio legato alle reazioni avverse della vaccinazione sono: valutazione del beneficio (vantaggio della

In questo numero

Nuova guida sulle controindicazioni ai vaccini.	1
Limitazioni per Keytruda® e Tecentriq®.	2
Rischio di nuovo tumore con Xgeva®.	2
Errori di dosaggio con metotrexato.	2
Non prelevare insulina dalle cartucce!	2
Benzodiazepine: Italia vs. Canada.	3
Dabigatran e gotta: nuovo segnale?	3
Allarme fegato per supplementi dietetici ed erbe.	3
Quetiapina + acido valproico: segnale OMS.	4

somministrazione del vaccino, probabilità di contrarre la malattia, frequenza e gravità delle complicanze della malattia); valutazione del rischio (frequenza e gravità delle reazioni avverse).

La Guida specifica anche le modalità con cui si prevede la rilevazione delle precauzioni e controindicazioni alle vaccinazioni, analizzate nel documento. Tutto il personale sanitario che esegue una vaccinazione deve verificare la presenza di controindicazioni e/o di precauzioni in ogni persona prima di somministrare qualsiasi vaccino.

Il triage prevaccinale può essere effettuato dal personale sanitario con una serie completa di precise e semplici domande, utilizzando una scheda anamnestica standardizzata. Nella Guida sono previste due schede per il triage, definite in modo da essere coerenti con i contenuti della guida ed in grado di individuare tutte le condizioni che sono considerate nella guida.

La scheda per il neonato, il lattante e il bambino fino ai 18 mesi di età prevede alcune specifiche domande utili ad evidenziare alcune condizioni che devono essere valutate nella somministrazione di vaccini vivi, in particolare, nel primo anno di vita. La seconda è utilizzata per il bambino di età superiore a 18 mesi, l'adolescente e l'adulto.

Non è necessario misurare la febbre o eseguire una visita medica prima della vaccinazione salvo che la persona non appaia ammalata o riferisca una malattia in corso e sia, quindi, opportuno valutare se eseguire comunque la vaccinazione. Allo stesso modo non sono richiesti esami di laboratorio o altri accertamenti diagnostici da eseguire di routine prima della vaccinazione.

Nei pochi casi particolari in cui sono richiesti specifici accertamenti, questi sono riportati nelle note.

Approfondimenti:

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2759_allegato.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.



Nuove limitazioni per Keytruda® e Tecentriq®.

Keytruda® (pembrolizumab) è autorizzato nell'UE per il cancro uroteliale (tumore della vescica e delle vie urinarie), il melanoma, il carcinoma polmonare non a piccole cellule e il linfoma di Hodgkin classico. Tecentriq® (atezolizumab) è autorizzato per il cancro uroteliale e il carcinoma polmonare non a piccole cellule.

I dati preliminari degli studi Keynote-361 e IMvigor130 mostrano nei pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico che non hanno ricevuto una precedente terapia e con tumori con bassa espressione di PD-L1, una sopravvivenza ridotta con Keytruda® e Tecentriq® rispetto alla chemioterapia.

Sulla base dei dati degli studi, che sono ancora in corso, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha raccomandato di limitare l'uso di questi medicinali quando indicati come trattamenti di prima linea nel cancro uroteliale come di seguito indicato.

Keytruda® in monoterapia è indicato nel trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico negli adulti:

- che hanno ricevuto una precedente chemioterapia contenente platino, o
- che non sono eleggibili alla chemioterapia contenente cisplatino e il cui tumore esprime PD-L1 con un Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 .

Tecentriq® in monoterapia è indicato nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico:

- dopo una precedente chemioterapia contenente platino, o
- che sono considerati non eleggibili al cisplatino e il cui tumore presenta un'espressione di PD-L1 $\geq 5\%$.

Approfondimenti:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Keytruda_e_Tecentriq_01.06.2018.pdf



Rischio di errori di dosaggio con metotrexato.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha avviato una revisione riguardante il rischio di errori di dosaggio dei medicinali contenenti metotrexato.

Il metotrexato quando è utilizzato per malattie infiammatorie, come l'artrite e la psoriasi, è assunto una volta alla settimana, quando usato per alcuni tipi di cancro, il medicinale è somministrato più frequentemente e la dose utilizzata è più elevata.

In alcuni pazienti, gli errori di dosaggio hanno determinato la somministrazione errata della dose, una volta al giorno invece che una volta a settimana. Di conseguenza, i pazienti hanno ricevuto una quantità eccessiva del medicinale, in alcuni casi con gravi conseguenze.

Il rischio di errori di dosaggio con metotrexato è noto da alcuni anni e in alcuni paesi dell'UE sono già in atto misure per ridurre questo rischio, compreso l'uso di promemoria visivi (pittogrammi) sulle confezioni dei medicinali. Tuttavia, una recente valutazione ha rilevato che si verificano ancora eventi avversi gravi correlati al sovradosaggio, compresi casi fatali.

L'agenzia del farmaco spagnola (AEMPS) ha quindi chiesto all'EMA un'ulteriore indagine sulle motivazioni per cui continuano a verificarsi errori di dosaggio, al fine di identificare le misure per prevenirli.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Methodrexate_IT_13.04.2018.pdf



Rischio di nuovo tumore maligno primitivo con Xgeva®.

Xgeva® (denosumab) è indicato per: prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici all'osso) negli adulti affetti da neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso; trattamento di adulti e adolescenti con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell'osso non resecabile o per i quali la resezione chirurgica potrebbe provocare severa morbilità.

In un'analisi combinata di quattro studi di fase III condotti su pazienti affetti da neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso, l'insorgenza di un nuovo tumore maligno primitivo è stata riportata con maggiore frequenza nei pazienti trattati con Xgeva® (denosumab 120 mg una volta al mese) rispetto a quelli trattati con acido zoledronico (4 mg una volta al mese) durante le fasi di trattamento primario in doppio cieco di questi studi.

L'incidenza cumulativa a un anno è stata rispettivamente dell'1,1% per denosumab e dello 0,6% per l'acido zoledronico. Non è stato rilevato alcun pattern correlato al trattamento né per tumori singoli né per raggruppamenti di tumori.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il foglio illustrativo di Xgeva® saranno aggiornati con queste informazioni.

Xgeva® è sottoposto a monitoraggio addizionale ▼. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta.

Approfondimenti:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/it_xgeva_dhcp_16.05.2018.pdf



Errato prelevare insulina da siringhe pre-riempite e cartucce.

L'Agenzia Italiana del Farmaco richiama l'attenzione degli Operatori Sanitari e dei Pazienti diabetici sulle misure da adottare per ridurre il rischio di errori terapeutici associati all'estrazione di insulina con una siringa da cartucce e penne pre-riempite.

L'estrazione di insulina dalle cartucce e dalle penne comporta un rischio di errore di dosaggio a causa di:

- mescolamento di tipi diversi di insulina;
- errori di conversione della dose, in particolare con concentrazioni di insulina differenti;
- compromissione delle capacità di dosaggio della penna.

È sconsigliato l'impiego di siringhe per prelevare la dose necessaria da cartucce e penne pre-riempite.

Ai pazienti devono essere ricordate le seguenti azioni da intraprendere in caso di malfunzionamento della penna:

- assicurarsi di avere sempre a disposizione penne monouso, aghi e/o cartucce per penne riutilizzabili;
- essere consapevoli di come ottenere una penna sostitutiva in caso di emergenza (nel caso di penne monouso: avere sempre disponibile una penna di scorta; nel caso di penne riutilizzabili: contattare il medico per la prescrizione di una formulazione alternativa dell'insulina);
- la manomissione della penna e/o della cartuccia per le penne riutilizzabili può portare a imprecisioni nella somministrazione delle dosi successive.

Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.

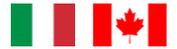
Invia una segnalazione di reazione avversa

(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!

Benzodiazepine: in Italia “su i consumi”, in Canada “deprescribing”.



Da un approfondimento pubblicato dall'AIFA sui consumi di psicofarmaci in Italia negli ultimi tre anni - ovvero antidepressivi, antipsicotici e benzodiazepine - emerge che il trend di impiego di questi medicinali risulta pressoché stabile. In particolare, per quanto riguarda gli antidepressivi, tra il 2015 e il 2017 i consumi si attestano su una media di 40 dosi giornaliere ogni mille abitanti (DDD/1000 abitanti die).

L'unico lieve aumento si registra nei consumi di benzodiazepine (BZRA), intesi come ansiolitici, ipnotici e sedativi: nel 2017, infatti, si osserva un consumo di circa 50 DDD/1000 abitanti ogni giorno, con un incremento di circa l'8% rispetto all'anno precedente.

I BZRA sono ampiamente prescritti come trattamento a lungo termine per l'insonnia negli adulti sia in comunità sia in strutture di lungo-degenza. Tuttavia, sebbene l'uso a breve termine (fino a sei settimane) possa portare a miglioramenti nell'insongenza e nella durata del sonno, l'uso prolungato di questi farmaci può dare dipendenza fisica e psicologica. Dati recenti suggeriscono inoltre che l'efficacia di questi farmaci diminuisce dopo quattro settimane, mentre gli effetti avversi potrebbero persistere.

L'uso di BZRA è associato ad un aumento del rischio di cadute, incidenti automobilistici, problemi di memoria e sedazione diurna, in particolare modo negli anziani. Choosing Wisely Canada raccomanda che i BZRA debbano essere evitati come trattamento di prima linea dell'insonnia nelle persone anziane.

Secondo le raccomandazioni delle nuove linee guida pubblicate su Canadian Family Physician, i medici dovrebbero discutere la necessità di ridurre gradualmente i BZRA in tutti i pazienti di età pari o superiore a 65 anni, indipendentemente dalla durata del trattamento, e in quelli di età compresa tra 18 e 64 anni che usano questi farmaci da più di quattro settimane.

In particolare, dovranno essere discussi i danni dell'uso continuato, l'efficacia ridotta nel tempo, la riduzione graduale del dosaggio e le raccomandazioni per il monitoraggio dei potenziali sintomi di astinenza.

Questa linea guida non si applica ai pazienti con disturbi del sonno particolari, ansia o depressione non gestita o altre patologie fisiche o mentali che potrebbero causare o aggravare l'insonnia.



Le nuove linee guida di pratica clinica pubblicate su Canadian Family Physician hanno l'obiettivo di fornire un aiuto ai medici a ridurre in sicurezza le prescrizioni di agonisti dei recettori delle benzodiazepine (BZRA) in pazienti adulti

Le linee guida sono consultabili in lingua inglese al seguente link:

<http://www.cfp.ca/content/cfp/64/5/339.full.pdf>

Dabigatran e gotta: potrebbe trattarsi di un nuovo segnale.



Il centro per il monitoraggio delle reazioni avverse (Centre for Adverse Reactions Monitoring - CARM) dell'agenzia regolatoria neozelandese (MEDSAFE) ha posto l'attenzione relativamente ad un possibile rischio di patologia gottosa correlata all'utilizzo di dabigatran.

Dabigatran è farmaco anticoagulante appartenente alla categoria degli inibitori diretti della trombina usato in condizioni quali: prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica; prevenzione del tromboembolismo venoso; trattamento e prevenzione della trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare.

A settembre 2017 il CARM ha ricevuto una segnalazione di aggravamento della gotta dopo l'inizio del trattamento con dabigatran. Il paziente ha riscontrato un marcato aumento degli episodi di gotta dopo l'inizio del trattamento con dabigatran, situazione migliorata dopo che il trattamento con dabigatran è stato interrotto, senza altri interventi.

La gotta non è un effetto avverso noto di dabigatran e non è inclusa nella scheda tecnica. Una ricerca nel database globale delle reazioni avverse dell'OMS (VigiBase), ha rivelato 71 segnalazioni in tutto il mondo di sintomi di gotta o gotta, sospettati di essere associati all'uso di dabigatran.

MEDSAFE vorrebbe ottenere ulteriori informazioni su queste possibili reazioni avverse, per questo ha richiamato l'attenzione degli operatori sanitari e dei cittadini sulla segnalazione di casi di gotta o sintomi simili a gotta in pazienti che assumono dabigatran.

Approfondimento: Prescriber Update. 2018; 39: 7.
<http://www.medsafe.govt.nz/safety/EWS/2018/DabigatranAndGout.asp>

Allarme epatotossicità per supplementi dietetici e a base di erbe.



Il mercato mondiale dei supplementi dietetici e a base di erbe è in piena espansione. Questi prodotti promettono di rivitalizzare, reintegrare e rinvigorire, in parte attraverso miscele brevettate di estratti di erbe; ma i benefici per la salute di tali prodotti sono in gran parte non supportati da dati scientifici e sono sempre più frequenti gli effetti collaterali dannosi, tra cui la tossicità epatica.

I sondaggi indicano che circa il 20% della popolazione europea e la metà di quella americana utilizza questi prodotti.

Che gli integratori a base di erbe e dietetici siano associati a rischi per la salute, comprese le interazioni potenzialmente pericolose con farmaci e altri composti a base di erbe, non è nuovo. Ma le segnalazioni di tossicità epatica attribuite a questi prodotti sono aumentate negli ultimi anni. Nel 2013-14 negli Stati Uniti, il 20% dei casi di danno epatico indotto da farmaci (DILI) è stato correlato all'uso di integratori, rispetto al 7% nel 2004-05. In un registro spagnolo DILI, il 13% dei casi è stato attribuito a questi prodotti. Altre nazioni riportano situazioni ancora più preoccupanti.

Nuove prove stanno emergendo anche in merito al tipo di danno epatico causato. Secondo i dati del registro spagnolo DILI i fenomeni di epatotossicità associati all'uso di supplementi sono caratterizzati da un rialzo delle transaminasi particolarmente importante, dunque correlato ad esiti potenzialmente severi. Una percentuale maggiore di pazienti è deceduta o ha dovuto ricorrere ad un trapianto epatico urgente in seguito ad assunzione di supplementi dietetici e a base di erbe, rispetto all'utilizzo di anabolizzanti o di farmaci tradizionali.

Approfondimento: The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2018; 3 (3), 141.

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

Quetiapina e acido valproico: si rafforza il segnale sul rischio interazione.

Quetiapina è un farmaco antipsicotico atipico, acido valproico è un antiepilettico; sono entrambi indicati nel trattamento degli episodi di mania correlati al disturbo bipolare e come terapia di mantenimento. Prove limitate dimostrano che la somministrazione concomitante di quetiapina e acido valproico nel disturbo bipolare è più efficace rispetto all'uso della sola quetiapina, sia per i sintomi acuti sia per la terapia di mantenimento.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (EU SmPC) dell'Unione europea di quetiapina menziona un aumento del rischio di effetti collaterali indotti da antipsicotici quando si associa acido valproico, ma aggiunge che la combinazione di quetiapina e acido valproico è normalmente ben tollerata. La US Food and Drug Administration cita uno studio sponsorizzato da Astra Zeneca del 2007, che ha rilevato che l'aggiunta di 1 g/die di acido valproico a 300 mg/die di quetiapina ha prodotto un aumento medio del 17% della concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di quetiapina allo steady state; alle stesse dosi giornaliere, la C_{max} di acido valproico allo steady state è risultata ridotta del 10-12%.

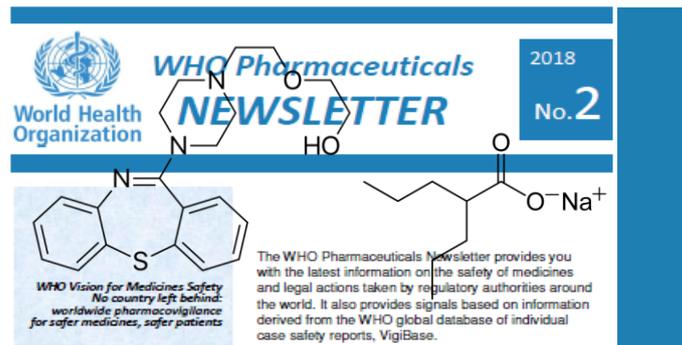
Stockley's Drugs Interactions descrive le prove disponibili sull'interazione farmacocinetica tra quetiapina e acido valproico come "limitate", aggiungendo che i due farmaci non sembrano alterare la reciproca biodisponibilità. Sulla base delle prove considerate, non sono ritenuti necessari aggiustamenti della dose in caso di uso concomitante.

In letteratura sono descritti diversi casi gravi relativi all'uso concomitante di quetiapina e acido valproico, che riguardano sospette reazioni avverse muscolo-scheletriche e neuropsichiatriche attribuite a uno dei farmaci o all'interazione tra i due.

A dicembre 2016, in VigiBase, c'erano 1522 segnalazioni riguardanti quetiapina e acido valproico come farmaci sospetti o interagenti. Durante uno screening di rilevamento dei segnali, focalizzato sulle interazioni farmaco-farmaco, tramite restringimento statistico degli odds ratio sono stati selezionati cinque MedDRA Preferred Terms

(aumento della creatinfosfochinasi ematica, coma, livello di coscienza depresso, disorientamento e raddoppiamento). I 20 casi risultanti sono stati divisi in due gruppi – muscoloscheletrici (n=6) e psichiatrici (n=14) – e valutati: almeno sei casi erano stati segnalati in letteratura; c'erano più pazienti maschi nel gruppo raddoppiamento (4: 1) e le concentrazioni plasmatiche di quetiapina hanno suggerito un'interazione farmacocinetica mediata dall'acido valproico. La maggior parte dei casi (15/20) sono stati riportati come gravi.

Tenendo presente i fattori di confondimento segnalati, come la sindrome neurolettica maligna o singoli fattori predisponenti, le informazioni ottenute potrebbero essere considerate per



l'aggiornamento delle informazioni di sicurezza del prodotto. In particolare, se l'associazione di quetiapina e acido valproico è considerata ben tollerata, 15 casi su 20 segnalati sono stati gravi.

Gli psichiatri e i farmacologi clinici potrebbero essere già a conoscenza di questo aspetto, gli altri operatori sanitari no; da ciò l'importanza di rafforzare le informazioni di sicurezza relative ai due farmaci e alla loro associazione.

Approfondimento: WHO Pharmaceuticals Newsletter - No. 2, 2018. http://www.who.int/medicines/publications/PharmaNewsletter2_18/en/

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

Telefono:
+39 0161 593120

Fax:
+39 0161 593501

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. 2, No. 5, Giugno 2018



Vaccini: AIFA pubblica il rapporto sulle reazioni avverse 2017.

Il Rapporto Vaccini 2017 descrive le attività di vaccinovigilanza condotte in Italia nell'anno in esame dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA); lo scopo principale del documento è riportare i risultati complessivi della sorveglianza postmarketing dei vaccini e delle analisi condotte nell'ambito del monitoraggio continuo della loro sicurezza nel periodo di interesse, nonché fornire un'importante informazione di ritorno ai segnalatori e, più in generale, a tutti gli operatori sanitari che operano nel campo dei vaccini.

Le segnalazioni per vaccini (6.696) rappresentano il 16% delle segnalazioni totali per farmaci e vaccini inserite nel 2017 e provengono principalmente da personale sanitario non medico (57%). Seguono le segnalazioni dei medici (21,4%) e dei cittadini/pazienti (13,2%).

La maggior parte delle reazioni segnalate nel 2017 sono state definite non gravi (circa l'80%). Le segnalazioni di sospette reazioni avverse considerate gravi sono più rare, più frequentemente a carattere transitorio, con risoluzione completa dell'evento segnalato e non correlabili alla vaccinazione imputata sulla base dei criteri standardizzati di valutazione del nesso di causalità.

Rispetto al precedente anno si è registrato un modesto incremento nelle segnalazioni, passando da 7,9 per 100.000 abitanti nel 2016 a 11,1 nel 2017, non necessariamente attribuibile ad un aumento del numero di vaccinati e non correlato ad un aumento dei rischi legati alle vaccinazioni. L'anno in esame, infatti, è stato caratterizzato dalla revisione della legislazione in materia di obbligatorietà vaccinale con la discussione parlamentare e successiva approvazione di un nuovo decreto del Ministero della Salute, poi convertito in legge (119/2017), che ha esteso l'obbligo da 4 a 10 vaccinazioni.

Secondo AIFA, due sono i fattori che possono aver contribuito all'incremento del tasso delle segnalazioni di sospetta reazione

In questo numero

Rapporto Vaccinovigilanza 2017.	1
Valsartan e impurezze: valutazione dei rischi.	1
Noradrenalina Aguetant: attenzione!.	2
Dolutegravir e difetti del tubo neurale.	2
Contraccettivi intrauterini: perforazione uterina.	2
Depressione iatrogena anche con quelli comuni.	3
Antibiotici e rischio di calcolosi renali.	3
No alla benzocaina sotto i due anni.	3
Interazioni fumo di tabacco e farmaci.	4

avversa: l'attivazione di nuovi progetti di farmacovigilanza attiva rispetto all'anno precedente e l'accentuazione dell'attenzione mediatica e sociale sull'accettabilità delle vaccinazioni. È importante ricordare che l'aumento delle segnalazioni è auspicabile ed è indicativo di un miglioramento generale della performance del sistema di vaccinovigilanza e non corrisponde necessariamente a una maggiore pericolosità dei prodotti medicinali, vaccini compresi.

Le reazioni avverse più frequentemente descritte sono state: febbre, reazioni locali, reazioni cutanee generalizzate e iperipressia. Meno comuni sono risultate le reazioni avverse agitazione/irritabilità, condizioni allergiche, vomito, dolore, pianto e cefalea. Le condizioni allergiche e le reazioni cutanee generalizzate sono state meno frequenti per i vaccini obbligatori.

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse considerate gravi sono state rare e nella maggior parte dei casi sono risultate a carattere transitorio, con risoluzione completa dell'evento segnalato e non correlabili alla vaccinazione.

Per le 10 segnalazioni con esito fatale, il nesso di causalità è risultato "non correlabile" (8) e indeterminato (2).

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapp_Vaccini_2017_o.pdf

Valsartan: dopo il ritiro, EMA valuta l'esposizione all'impurezza.

E' attualmente in corso la revisione da parte dell' Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) dei farmaci a base di valsartan, in relazione a un'impurezza riscontrata nella sostanza attiva prodotta da Zhejiang Huahai Pharmaceuticals.

L'impurezza – N-nitrosodimetilammina (NDMA) – è classificata come probabile cancerogeno per l'uomo, in base ai risultati di test di laboratorio, e potrebbe causare il cancro nell'uso a lungo termine.

Nelle ultime due settimane, le autorità sanitarie nazionali hanno richiamato i medicinali contenenti valsartan prodotti da Zhejiang

Huahai che non devono essere più disponibili nelle farmacie di tutta l'Unione Europea.

Anche se è necessaria un'ulteriore valutazione, non vi è un rischio immediato e i pazienti che assumono valsartan sono invitati a non interrompere i trattamenti; è ancora troppo presto per fornire informazioni sul rischio a lungo termine che NDMA potrebbe avere comportato per i pazienti.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Valsartan-17.07.2018.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.



Noradrenalina tartrato Aguettant: attenti alla concentrazione.

Questo prodotto è diverso dai prodotti esistenti contenenti Noradrenalina tartrato sia per la concentrazione sia nella forma farmaceutica (soluzione per infusione vs. concentrato per soluzione per infusione) e dunque anche nella confezione. Si tratta, infatti, di una "soluzione già pronta per l'uso", rispetto agli altri prodotti già in commercio che sono "concentrati per soluzione per infusione" e per i quali è invece necessaria la diluizione prima dell'uso.

Esiste un potenziale rischio di errore medico se non si tiene conto delle concentrazioni espresse in noradrenalina tartrato, così come indicato.

L'impiego di Noradrenalina tartrato Aguettant 0,5 mg/ml, in flaconcino da 50 ml, è indicato negli adulti con peso corporeo superiore a 50 kg per il trattamento in corso di emergenze ipotensive con esigenze di intensificazione della dose di noradrenalina.

La soluzione per infusione di Noradrenalina tartrato Aguettant 0,5 mg/ml non deve essere utilizzata per iniziare il trattamento vasopressorio. Il suo impiego è indicato nei pazienti per i quali la terapia a base di noradrenalina sia già stata stabilita e la cui esigenza di potenziamento della dose sia stata clinicamente confermata, consentendo quindi l'inizio del trattamento con Noradrenalina tartrato 0,5 mg/ml (0,25 mg/ml di noradrenalina base) a una velocità di flusso di 2 ml/h.

Questo nuovo prodotto **NON RICHIEDE DILUIZIONE** e ha una **CONCENTRAZIONE MOLTO PIÙ ELEVATA** rispetto alla noradrenalina in fiale, attualmente autorizzata, dopo l'abituale



Noradrenalina tartrato Aguettant 0,5 mg/ml soluzione per infusione, a differenza degli altri farmaci a base di norepinefrina in commercio,

È PRONTA ALL'USO.

LA SOLUZIONE NON DEVE ESSERE DILUITA PRIMA DELL'USO.

Il flaconcino da 50ml contiene 25 mg di noradrenalina tartrato.

diluizione.

A tal proposito, il Riassunto delle Caratteristiche del prodotto contiene una specifica tabella delle infusioni, diversa da quella attualmente adottata per le fiale di noradrenalina.

La pressione sanguigna del paziente deve essere monitorata attentamente per tutta la durata della terapia, e deve essere preferibilmente controllata mediante monitoraggio della pressione arteriosa.

La soluzione pronta all'uso deve essere infusa a velocità controllata usando una pompa a siringa temporizzata, ed è indicata esclusivamente per l'infusione attraverso un catetere venoso centrale.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/DHPC_NORADRENALINA_15_06.2018.pdf



Dolutegravir e difetti del tubo neurale.

In uno studio di sorveglianza attualmente in corso sugli esiti alla nascita (studio Tsepamo), condotto in Botswana, sono stati segnalati 4 casi di difetti del tubo neurale (neural tube defects - NTD) su 426 bambini nati da donne che, al momento del concepimento, erano in trattamento con dolutegravir come parte della terapia antiretrovirale di combinazione. Ciò rappresenta un'incidenza di circa lo 0,9% rispetto ad un'incidenza attesa di circa lo 0,1% nei bambini nati da donne che assumevano altri medicinali antiretrovirali al momento del concepimento.

Mentre è in corso la valutazione di questo segnale di sicurezza, si raccomandano le seguenti misure:

- nelle donne potenzialmente fertili (women of child bearing potential - WOCBP) deve essere eseguito un test di gravidanza e deve essere esclusa la gravidanza prima di iniziare il trattamento;
- le WOCBP che stanno assumendo dolutegravir devono usare un metodo contraccettivo efficace durante tutto il trattamento;
- alle WOCBP che stanno attivamente cercando di restare incinte, si raccomanda di evitare l'uso di dolutegravir;
- nel caso in cui una donna rimanga incinta mentre assume dolutegravir e la gravidanza sia confermata nel primo trimestre, si raccomanda di passare ad un trattamento alternativo, a meno che non sia disponibile un'opzione terapeutica adeguata.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Dolutegravir_DHC_P_ITA_07.06.2018.pdf



Contraccettivi intrauterini e perforazione uterina.

Lo studio EURAS-IUD ha dimostrato che: la percentuale di perforazione intrauterina osservata con gli IUC è stata bassa e si è verificata circa in 1 caso su 1.000 inserimenti; i fattori di rischio più importanti di perforazione sono stati l'allattamento al seno al momento dell'inserimento e l'inserimento del dispositivo nelle 36 settimane successive al parto, indipendentemente dal tipo di IUC inserito; la IUC ha un'elevata efficacia contraccettiva (i benefici superano i rischi per la maggior parte delle donne, anche quelle che stanno allattando o che hanno partorito di recente).

Prima di inserire lo IUC, è necessario informare le pazienti sul rischio di perforazione uterina e sugli eventuali sintomi da non trascurare:

- intenso dolore pelvico dopo l'inserimento (di intensità maggiore dei crampi mestruali);
- incapacità di verificare la presenza di fili;
- dolore o crescente sanguinamento dopo l'inserimento, che continua per più di qualche settimana;
- improvvisi cambiamenti delle caratteristiche delle mestruazioni;
- dolore durante i rapporti sessuali.

Bisogna spiegare alle pazienti come deve essere effettuato il controllo dei fili e che se non si riesce a verificarne la presenza, specialmente in caso di forte dolore, è necessario sottoporsi ad un check-up.

Una parziale perforazione può essersi verificata, però, anche se i fili sono ancora visibili.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII_Benilexa_20.06.2018.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!

Depressione iatrogena: attenti ai farmaci più comuni.

Secondo uno studio pubblicato su JAMA, l'uso di farmaci soggetti a prescrizione che hanno come potenziale effetto avverso la depressione è piuttosto comune, e l'assunzione contemporanea di più medicinali di tale tipo è associata a una maggiore probabilità di depressione concomitante.

Lo studio, il primo ad aver dimostrato questa relazione pericolosa tra farmaci di comune impiego e rischio suicidario, ha analizzato in maniera retrospettiva le prescrizioni rilasciate a oltre 26 mila adulti americani tra il 2005 e il 2014, dati raccolti all'interno della National Health and Nutrition Examination Survey, escludendo gli utilizzatori di antidepressivi, e poi tra gli adulti trattati con antidepressivi e con ipertensione.

Sono oltre 200 i farmaci comunemente prescritti per varie condizioni – dalle pillole anticoncezionali ad alcuni farmaci antipertensivi o per condizioni cardiologiche, inibitori di pompa protonica, antiacidi, antidolorifici – che nel foglietto illustrativo hanno chiaramente indicato il potenziale rischio di depressione, o addirittura di suicidio, associato al loro impiego.

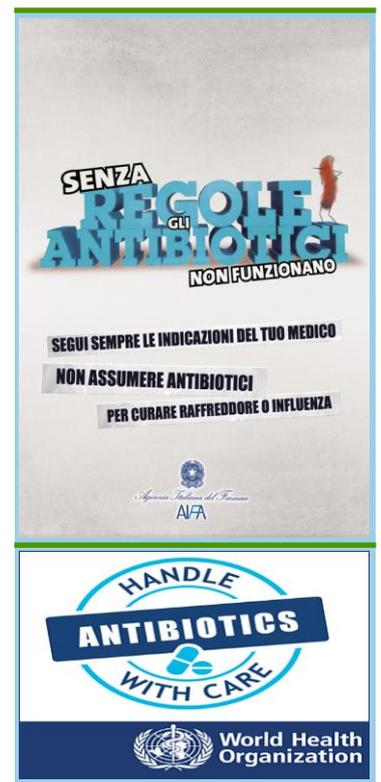
Approfondimento: JAMA. 2018;319(22):2289-2298. doi:10.1001/jama.2018.6741.

In totale sono stati inclusi 26.192 adulti (età media 46,2 anni, donne 51,1%) e il 7,6% di essi ha riferito depressione.

La prevalenza stimata dell'uso di farmaci che possono indurre depressione come effetto avverso è aumentata dal 35,0% degli anni 2005-2006 al 38,4% del 2013-2014. Il 6,9% dei partecipanti ha riferito l'uso concomitante di tre o più farmaci che elencavano la depressione come effetto avverso potenziale nel 2005-2006 e il 9,5% lo ha fatto nel 2013-2014.

Il numero di farmaci potenzialmente in grado di causare depressione è stato associato ad un aumento della prevalenza della depressione concomitante, risultata del 15,3% per coloro che segnalavano l'uso di tre o più farmaci con depressione come possibile effetto avverso rispetto al 4,7% per quelli che non usavano tali medicinali (6,9% per chi ne usava 2 e 9,5% per chi ne usava 3).

L'associazione, magari anche inconsapevole, di più farmaci può portare a sintomi di depressione; medici e pazienti devono quindi essere consapevoli di questo rischio, anche perché molti di questi farmaci sono disponibili come medicinali OTC.



Antibiotici: rischio di calcolosi renale.

Bambini e adulti che assumono cinque tipi di antibiotici comunemente prescritti avrebbero una maggiore probabilità di soffrire di calcoli renali; a evidenziarlo è stata una ricerca pubblicata sul Journal of the American Society of Nephrology.

Lo studio, che si proponeva di valutare il rischio di nefrolitiasi in pazienti sottoposti a terapia antibiotica, ha preso in esame i dati del registro THIN (The Health Improvement Network) dal 1994 al 2015, che comprende pazienti rappresentativi della popolazione del Regno Unito per età, sesso, condizioni mediche e tassi di mortalità.

Esposizione primaria è stata considerata l'assunzione di un antibiotico prescritto ambulatorialmente 3-12 mesi prima dell'evento (nefrolitiasi). Gli antibiotici osservati sono stati: cefalosporine, fluorochinoloni, lincosamidi, macrolidi, metronidazolo, nitrofurantoina/metenamina, penicilline, penicilline ad ampio spettro, sulfamidici, tetracicline e antimicobatterici.

Le indicazioni più frequenti per le prescrizioni dei farmaci erano le infezioni respiratorie, la tosse, le tonsilliti e le infezioni urinarie. I sulfamidici (adjusted odds ratio 2,33), le cefalosporine (aOR 1,67), i fluorochinoloni (aOR 1,67), la nitrofurantoina/metenamina (aOR 1,70) e le penicilline ad ampio spettro (aOR 1,27) sono stati associati ad un rischio aumentato di nefrolitiasi.

Il rischio è risultato elevato per tutte le fasce di età, in particolar modo per i più giovani ($P < 0.001$), e nelle esposizioni recenti (3-6 mesi).

Ancorché ci possano essere fattori confondenti, si tratta dell'ennesima prova che depone per un uso appropriato di questa importante risorsa terapeutica.

Approfondimento: J Am Soc Nephrol. 2018 Jun;29(6):1731-1740.

No alla benzocaina sotto i due anni.

La Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha emesso un avviso per i consumatori affinché smettano di utilizzare medicinali da banco contenenti benzocaina, inclusi quelli usati per trattare il dolore della dentizione, in lattanti e bambini sotto i due anni di età.

Tali farmaci causano infatti un aumento del rischio di metemoglobinemia, patologia che può portare alla morte, riducendo notevolmente la quantità di ossigeno trasportato attraverso il sangue. L'agenzia, dopo attento monitoraggio del rischio, ha stimato che ci siano stati più di 400 casi di metemoglobinemia segnalati o pubblicati in letteratura dal 1971.

Segni e sintomi della malattia possono comparire da pochi minuti a due ore dopo l'uso e possono manifestarsi dopo un primo utilizzo o dopo esposizioni multiple, e includono colorito pallido, grigiastro o bluastro di pelle, labbra e unghie, mancanza di respiro, affaticamento, mal di testa, vertigini e battito cardiaco accelerato. I pazienti con malattie cardiache, o problemi respiratori come asma, bronchite o enfisema, e gli anziani sono a rischio maggiore di sviluppare la patologia.

L'agenzia auspica che le aziende smettano di vendere i prodotti per il trattamento del dolore della dentizione in neonati e bambini di età inferiore ai due anni. La benzocaina è usata anche in prodotti per il trattamento di mal di gola, ulcere e altre irritazioni orali.

In Italia, mentre il prodotto usato per trattare il dolore della dentizione è in fase di esaurimento scorte, la benzocaina è contenuta in uno spray indicato per la terapia topica delle stomatiti batteriche e in alcuni topici per il trattamento delle scottature.

Approfondimento: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608265.htm>.

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

Fumo di tabacco e farmaci: un'area poco esplorata.

Il fumo di tabacco contiene più di 4.000 sostanze. Molte di queste sono cancerogene, nocive in acuto e in cronico, potenziali fattori di rischio per numerose patologie correlate. Il fumatore deve essere consapevole che l'esposizione a questo miscuglio di sostanze non solo espone al rischio di patologie, ma può anche alterare l'effetto terapeutico dei farmaci; il fumo di tabacco può modificare l'efficacia e la tollerabilità di numerosi farmaci, agendo sulle loro caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche.

Numerose sono le interazioni tra farmaci e fumo dal punto di vista farmacocinetico, a causa degli effetti di quest'ultimo sull'attività degli isoenzimi metabolici del citocromo P450. La famiglia del citocromo P450 (CYP) consiste di numerosi isoenzimi localizzati a livello epatico e in minor misura nell'apparato respiratorio, gastrointestinale, renale, cutaneo e nel sistema nervoso centrale. Circa 7 di questi isoenzimi metabolizzano la maggior parte dei farmaci. Le interazioni tra farmaci e sostanze sono riconducibili a due tipi di fenomeni enzimatici: inibizione e induzione (v. Farmacovigilanza Flash n° 2/2017).

L'effetto più caratterizzato del fumo è l'induzione dell'isoenzima CYP1A2. L'attività di CYP1A2 è marcatamente più alta nei fumatori forti che nei non fumatori. Questa induzione dipende dalla quantità di fumo inspirato e quindi dalla quantità delle sostanze inalate. La cessazione da fumo normalizza rapidamente l'attività di CYP1A2, situazione che si raggiunge in una settimana. L'induzione di CYP1A2 corrisponde a un aumentato metabolismo dei farmaci che sono metabolizzati da questo isoenzima. A questo livello, il farmaco che va incontro all'interazione più importante è l'antipsicotico clozapina. Bastano anche 7-12 sigarette al giorno per raggiungere la massima induzione e quindi la necessità di un aumento del 50% del dosaggio di clozapina per mantenerne le concentrazioni plasmatiche. Ne consegue che la cessazione improvvisa e non controllata del fumo in questi casi può portare ad un rapido reversal dell'induzione con possibile tossicità (i livelli plasmatici di clozapina possono

aumentare del 72%). Un comportamento simile si osserva anche per olanzapina.

Particolare attenzione va prestata anche per antidepressivi (es. fluvoxamina, dove dosaggi più alti potrebbero essere necessari nei fumatori), ansiolitici, triptani e warfarin. Quest'ultimo può andare incontro a un maggiore metabolismo e quindi ad una minore attività anticoagulante; una metanalisi ha mostrato come il dosaggio di warfarin dovrebbe essere aumentato del 12% in chi fuma rispetto a quello usato nei non fumatori.

Un'altra classe d'isoenzimi su cui agisce il fumo di tabacco è



CYP2B6. Alcuni farmaci cardiovascolari come il clopidogrel e il nuovo antiaggregante della stessa classe prasugrel sono convertiti in metaboliti attivi in particolare da CYP1A2 e CYP2B6.

La lista di interazioni farmacologiche mediata dal fumo di sigaretta a livello del citocromo P è lunga: betabloccanti, calcioantagonisti, furosemide, teofillina, cortisonici per via inalatoria, contraccettivi.

Si pensi che l'interazione avviene anche con la caffeina, con l'effetto di dover quadruplicare il numero di caffè giornalieri!

ASL VC

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

Telefono:

+39 0161 593120

Fax:

+39 0161 593501

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. 2, No. 6, Agosto 2018



Contraccettivi ormonali combinati: uso consapevole.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) intende dare adeguata rilevanza ai documenti già disponibili su benefici e rischi dei contraccettivi ormonali combinati (COC) allo scopo di fornire agli operatori sanitari e alle donne che utilizzano questi medicinali strumenti e informazioni utili, per prevenire e gestire il rischio di coaguli di sangue.

Nel 2014 l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha condotto una rivalutazione dei benefici e dei rischi dei COC, in particolare, del rischio di formazione di coaguli di sangue associato al loro uso. Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha poi concluso che i benefici dei COC continuano a superare i rischi e che il rischio di tromboembolismo venoso associato all'uso di tutti i COC è basso.

Questa rivalutazione ha confermato le precedenti evidenze sul basso rischio di tromboembolia venosa (TEV) con tutti i COC a basso dosaggio (etinilestradiolo < 50 µg). Molti studi hanno valutato il rischio di TEV tra le utilizzatrici di diversi COC. Sulla base della totalità dei dati si può concludere che il rischio di TEV è diverso tra i diversi medicinali, con il rischio più basso per quelli contenenti i progestinici levonogestrel, noretisterone e norgestimato.

Il rischio di TEV associato con l'utilizzo di COC è più basso del rischio associato in gravidanza e durante il puerperio.

I medici prescrittori devono essere a conoscenza delle informazioni sul medicinale più aggiornate e dell'orientamento clinico al momento di discutere il tipo di contraccettivo più appropriato per ogni donna. Il rischio di TEV è più elevato durante il primo anno di utilizzo di qualsiasi COC o quando se ne cominciano nuovamente l'utilizzo dopo una sospensione di 4 o più settimane. Il rischio di TEV è anche più elevato in presenza di fattori di rischio intrinseci. I fattori di rischio di TEV cambiano nel tempo ed il rischio individuale deve essere rivalutato periodicamente. Per facilitare le diagnosi precoci a

Documenti di orientamento sui COC.

Sono stati redatti alcuni documenti di orientamento per contribuire a facilitare i consulti, tra cui:

- una [lista di controllo](#) (checklist) che i medici prescrittori possono consultare con la donna al fine di prescrivere il COC appropriato;
- una [carta informativa](#) che riporta i segni ed i sintomi più importanti di TEV e TEA affinché le donne ne siano a conoscenza;
- una breve [scheda informativa](#) per la donna sui COC e sul rischio

In questo numero

Contraccettivi orali combinati: uso consapevole.	1
Documenti di orientamento sui COC.	1
Levetiracetam: uso in gravidanza.	2
Valsartan contaminato da NDMA.	2
Fattori stimolanti e aortite.	2
Cannabis terapeutica: dati sulla sicurezza.	3
Profilo di sicurezza dei NAO.	3
Claritromicina e rischio cardiovascolare.	3
Rosuvastatina-ticagrelor: possibile segnale.	4

tutte le donne che si presentano con i relativi segni e sintomi, dovrebbe essere chiesto se stanno assumendo altri medicinali "o se stanno utilizzando un contraccettivo ormonale combinato". Si ricorda che una percentuale significativa di eventi tromboembolici non sono preceduti da segni o sintomi evidenti.

È noto che anche il rischio di TEA (infarto miocardico, accidente cerebrovascolare) è aumentato con l'uso di COC, tuttavia non ci sono dati sufficienti per dimostrare se questo rischio vari tra i diversi medicinali.

La decisione su quale medicinale utilizzare deve essere presa solo dopo un confronto con la donna durante il quale venga valutato: il livello di rischio di TEV associato ai diversi medicinali, come i fattori di rischio della donna possano influenzare il rischio di TEV e TEA ed il riscontro delle sue preferenze.

Una donna che stia usando un contraccettivo combinato senza alcun problema non è necessario che smetta di usarlo; ad oggi ci si focalizza sull'importanza dei fattori di rischio individuali delle utilizzatrici e sulla necessità di rivalutarli con regolarità, e nel sensibilizzare sui segni e sui sintomi di TEV e TEA.

Nota Informativa Importante:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII_COC_26.06.2018.pdf

- di formazione di coaguli nel sangue;
- un [documento di domande e risposte](#) per saperne di più sul rischio di formazione di coaguli di sangue associato all'uso dei contraccettivi ormonali combinati, comprese le condizioni che aumentano tale rischio, i segni e i sintomi associati al verificarsi di un coagulo di sangue e i casi in cui è necessario comunicare a un operatore sanitario che si sta assumendo un COC.

I documenti sono in formato pdf e possono essere scaricati seguendo i link indicati.

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.



Levetiracetam: uso durante la gravidanza.

Da una rivalutazione cumulativa dei dati su donne in gravidanza esposte a levetiracetam (Keppra®) in monoterapia – più di 1.800, tra le quali in oltre 1.500 l'esposizione si è verificata durante il primo trimestre – non è emerso un aumento nel rischio di malformazioni congenite maggiori.

Tuttavia, questi dati non sono sufficienti per escludere completamente un rischio teratogeno.

Al momento, è disponibile solo un numero limitato di dati sullo sviluppo neurologico di bambini esposti in utero a levetiracetam in monoterapia. Tuttavia, gli studi epidemiologici disponibili (condotti su circa 100 bambini esposti in utero) non suggeriscono un aumento del rischio di disturbi o ritardi dello sviluppo neurologico.

Il trattamento con levetiracetam (Keppra®) deve essere sempre riconsiderato da uno specialista nel momento in cui una paziente con epilessia sta pianificando una gravidanza e le pazienti devono essere informate dei rischi noti.

In base ai dati disponibili, levetiracetam può essere usato durante la gravidanza, se ritenuto clinicamente necessario dopo un'accurata valutazione. Durante la gravidanza occorre tenere presenti le seguenti raccomandazioni:

- si raccomanda di utilizzare la dose efficace più bassa;
- ove possibile, si deve preferire la monoterapia, in quanto la terapia con più farmaci antiepilettici potrebbe comportare un maggiore rischio di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, a seconda dei farmaci antiepilettici usati in associazione;



Valsartan contaminato da NDMA: valutazione del rischio.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha aggiornato il calcolo del rischio derivante dai medicinali a base di valsartan contenenti N-nitrosodimetilammina (NDMA), tenendo conto dei risultati degli ultimi test sul principio attivo di Zhejiang Huahai.

All'inizio del mese di luglio era stato disposto il ritiro di numerosi lotti di farmaci a base di valsartan a causa della presenza di un'impurezza (NDMA) nel principio attivo prodotto in alcuni siti cinesi – è stata individuata una seconda sostanza, la N-nitrosodietilammina (NDEA).

Il rischio di sviluppare il cancro nell'arco della vita è considerato basso e si stima sia nel range di 1 su 5.000 per un paziente adulto che abbia assunto un medicinale a base di valsartan contenente NDMA alla più alta dose (320 mg) ogni giorno da Luglio 2012 a Luglio 2018.

La valutazione del rischio da parte di EMA si basa sui livelli medi di NDMA nella sostanza attiva prodotta da Zhejiang Huahai dal 2012 (quando l'azienda ha cambiato il suo processo di produzione) e sul presupposto che tutto il NDMA sia trasferito nel prodotto finito.

I pazienti che hanno assunto valsartan a dosi più basse o per periodi di tempo più brevi presentano un rischio inferiore. Il rischio sarà anche inferiore per quei pazienti che hanno assunto valsartan prodotto da Zhejiang Tianyu (quantità inferiori di NDMA rispetto a valsartan prodotto da Zhejiang Huahai).

Nota Informativa Importante:

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



Segnalare una sospetta ADR contribuisce a raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza d'uso dei farmaci. Usa www.vigifarmaco.it.



La campagna "Farmaci in gravidanza" nasce dall'esigenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco di informare la popolazione e gli operatori sanitari sull'importanza di un uso corretto e appropriato del farmaco in gravidanza. È disponibile una guida al corretto uso dei farmaci in gravidanza e in allattamento all'indirizzo:

http://www.farmaciegravidanza.gov.it/sites/default/files/allegati/170413_F%26G_Nuovi_Testi.pdf

- è necessario garantire un'adeguata presa in carico clinico delle donne in gravidanza trattate con levetiracetam (Keppra®), dal momento che i cambiamenti fisiologici che accompagnano la gravidanza potrebbero ridurre il rapporto dose/concentrazioni plasmatiche di levetiracetam (soprattutto durante il terzo trimestre).

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/dhpc_keppra_09.07.2018.pdf



Fattori stimolanti le colonie granulocitarie e aortite.

Dopo l'immissione in commercio dei medicinali contenenti i fattori stimolanti le colonie granulocitarie (G-CSF) – filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim e lipegfilgrastim – in letteratura sono stati segnalati rari casi di aortite quando questi medicinali sono impiegati nei pazienti oncologici trattati con citotossici e nei donatori sani sottoposti a mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico.

Tra i sintomi vi sono febbre, dolore addominale, malessere, dolore dorsale e aumento dei marcatori dell'infiammazione (per es., proteina C-reattiva e conta dei leucociti).

Nella maggior parte dei casi, l'aortite è stata diagnosticata con tomografia computerizzata (TC) e si è generalmente risolta dopo l'interruzione del G-CSF.

L'incidenza di aortite con filgrastim, lenograstim, lipegfilgrastim e pegfilgrastim è bassa e gli studi epidemiologici sono limitati.

Agli operatori sanitari viene richiesto di illustrare in modo dettagliato ai pazienti trattati con fattori stimolanti le colonie granulocitarie i segni e i sintomi dell'aortite ed istruirli sulla necessità di informare il medico nel caso in cui accusino febbre, dolore addominale, malessere e dolore alla schiena.

Gli stampati di questi medicinali saranno aggiornati con le nuove informazioni che si sono rese disponibili.

Nota Informativa Importante:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII_filgrastim-pegfilgrastim-lenograstim-lipegfilgrastim_30.07.2018.pdf

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

Cannabis terapeutica: relazione semestrale sulla sicurezza.



Nell'ambito del progetto pilota per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di cannabis, il Decreto 9-11-2015 sull'uso medico della cannabis prevede il monitoraggio delle prescrizioni e della sicurezza: l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha pubblicato la relazione semestrale.

Al 30 giugno 2018 nel sistema di fitosorveglianza sono state registrate 76 segnalazioni di sospette reazioni avverse associate a uso medico di cannabis, di cui 19 pervenute nel periodo 1.1.2018-30.6.2018.

L'età mediana dei pazienti era di 62 anni (range: 22-91), le donne rappresentavano il 76% del totale delle segnalazioni. La maggior parte delle segnalazioni (68%) sono state inviate da operatori sanitari della regione Toscana, hanno segnalato anche operatori sanitari di Piemonte, Liguria, Veneto, Lombardia, Abruzzo ed Emilia-Romagna.

Il motivo d'uso prevalente era il dolore neuropatico, seguito da: terapia di supporto e palliativa; inappetenza e dolore oncologico, cefalea.

In 58 casi (76%) era indicato l'uso concomitante di farmaci.

Approfondimento: <http://www.epicentro.iss.it/farmacj/CannabisUsoMedico.asp>.

Sono state riportate reazioni di tipo psichiatrico (disforia, crisi di panico, allucinazioni visive, stordimento, sopore, depressione maggiore, confusione mentale, ecc.); sintomi dermatologici e/o allergici (dermatite, prurito, rossore e gonfiore delle palpebre e del volto, laringospasmo); gastrointestinali (vomito incoercibile, gastroenterite, dissenteria), inefficacia. In 13 segnalazioni le reazioni sono state definite gravi (ospedalizzazione, osservazione breve o visita al Pronto Soccorso).

Tutte le segnalazioni sono state valutate, secondo le modalità del sistema di fitosorveglianza, e la relazione della causalità tra evento e assunzione di cannabis è risultata quasi sempre probabile (solo in due casi la relazione è stata valutata "possibile").

In tre casi è stata assunta per errore una dose di cannabis superiore alla posologia prescritta.

Dall'analisi delle reazioni avverse non sono emersi segnali da approfondire. In alcuni casi è stato richiesto il follow-up dei pazienti, che ha confermato quanto detto. Non è stato ritenuto necessario analizzare i prodotti assunti dai pazienti.

Gli operatori sanitari che osservano una sospetta reazione avversa devono fornire tempestiva comunicazione all'Iss attraverso la scheda utilizzata nell'ambito delle attività del Sistema di sorveglianza delle sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale.

http://www.epicentro.iss.it/focus/erbe/pdf/scheda_fito.pdf

Profilo di sicurezza dei NAO.



Gli anticoagulanti orali diretti (Direct Oral AntiCoagulants, DOACs), anche noti come Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO), hanno fornito per la prima volta un'alternativa terapeutica agli antagonisti della vitamina K (Vitamin K Antagonists, VKAs), di cui il warfarin è il capostipite, mostrando la non inferiorità o superiorità rispetto a esso nella prevenzione dell'ictus in caso di fibrillazione atriale non valvolare.

Tuttavia, una maggiore attenzione deve essere posta nella gestione della terapia del singolo paziente valutando il rapporto rischio/beneficio.

Gli studi di farmacovigilanza basati sulla segnalazione spontanea consentono di reperire informazioni essenziali per l'analisi del profilo di sicurezza dei farmaci nella pratica clinica reale. L'analisi del profilo di sicurezza dei DOACs rispetto al warfarin ha consentito di rilevare associazioni positive con reazioni avverse già individuate nei trial clinici e di identificare nuovi segnali che dovranno essere oggetto di indagini più approfondite.

Un aumentato rischio di emorragie gastrointestinali e, d'altro canto, una riduzione del rischio di emorragie cerebrali sembrano essere i due tratti maggiormente distintivi della terapia con i nuovi anticoagulanti. Dallo studio è inoltre emerso che i DOACs non sono intercambiabili ma deve essere fatta un'accurata contestualizzazione della terapia tenendo conto delle condizioni del paziente.

L'apixaban sembra, al momento, l'anticoagulante con il profilo di sicurezza più favorevole nella classe degli anticoagulanti diretti.

Approfondimento: FOCUS. 2018, Agosto 1. <https://www.farmacovigilanza.eu>

Claritromicina e rischio cardiovascolare.



La claritromicina è un antibiotico della classe dei macrolidi. Da tempo è noto che gli antibiotici macrolidi, inclusa la claritromicina, sono associati ad effetti sul prolungamento del tratto QT e sulle aritmie cardiache.

Di conseguenza, le informazioni sul prodotto relative a claritromicina forniscono indicazioni sull'uso in pazienti a rischio di aritmia ventricolare compresi quelli con malattia coronarica, grave insufficienza cardiaca, disturbi della conduzione o bradicardia clinicamente rilevante, disturbi elettrolitici, pazienti che assumono contemporaneamente altri medicinali associati a prolungamento dell'intervallo QT e pazienti con prolungamento del QT, congenito o acquisito, documentato o con aritmia ventricolare pregressa.

Come parte di una recente valutazione periodica di routine dei medicinali contenenti claritromicina, il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) ha considerato le prove cumulative disponibili fino ad oggi sulla sicurezza cardiovascolare della claritromicina.

Il PRAC ha osservato che alcuni studi osservazionali hanno identificato un raro rischio a breve termine di aritmia, infarto miocardico e mortalità cardiovascolare associati a macrolidi, inclusa la claritromicina.

Si raccomanda, pertanto, prima di iniziare una terapia con claritromicina, di valutare attentamente queste evidenze bilanciandole con i benefici noti del trattamento, in particolare nei pazienti con un rischio cardiovascolare elevato.

Approfondimento: HPR Drug Safety Information. 2018 June.

<https://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/newsletters/hpra-drug-safety-newsletter-edition-88.pdf?sfvrsn=5>.

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

Interazione rosuvastatina ticagrelor: possibile segnale.

Ticagrelor, co-somministrato con acido acetilsalicilico, è un antiaggregante piastrinico indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti con sindromi coronariche acute o con una storia di infarto miocardico e un alto rischio di sviluppare un evento aterotrombotico.

Rosuvastatina è un rappresentante della classe delle "statine", farmaci che inibiscono l'enzima HMG-CoA reduttasi e limitano la sintesi del colesterolo, soprattutto a livello epatico.

La rhabdomiolisi è una sindrome causata da una lesione del muscolo scheletrico e comporta la fuoriuscita di grandi quantità di contenuto intracellulare potenzialmente tossico nel plasma. Negli adulti, la triade debolezza muscolare, mialgia e urine scure caratterizza la rhabdomiolisi; mialgie e debolezza muscolare generalizzata sono i sintomi più comuni. Nel 50% dei casi il dolore è prevalentemente localizzato ai gruppi della muscolatura prossimale (cosce e spalle) e la cute può presentare segni di necrosi ischemica. Al quadro clinico si possono associare febbre, dolore addominale, nausea e vomito. La severità delle manifestazioni cliniche varia da forme asintomatiche, rilevate dall'incremento dei livelli sierici di creatinofosfochinasi (CPK) - spesso più di quattro o cinque volte al di sopra del limite normale, a forme potenzialmente fatali, quando associate a severe complicanze come l'insufficienza renale acuta (IRA) e l'iperkaliemia.

La rhabdomiolisi è una ben nota reazione avversa (ADR) alle statine, mentre non è elencata tra le ADR ascrivibili a ticagrelor. La co-somministrazione di un altro farmaco che, per un'interazione di tipo metabolico, inibisca il metabolismo di rosuvastatina aumenta il rischio di ADR e, quindi, di rhabdomiolisi. L'interazione tra rosuvastatina e ticagrelor non è menzionata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di entrambi i farmaci.

Attraverso l'analisi di VigiBase (database mondiale delle segnalazioni di sospetta ADR) è stato analizzato un potenziale

segnale di interazione tra ticagrelor e rosuvastatina che porta a rhabdomiolisi. Si tratta di cinque rapporti ben documentati, provenienti da cinque paesi, con un caso molto ben descritto come rapporto di letteratura.

I pazienti che hanno sviluppato rhabdomiolisi erano pazienti ad alto rischio, in particolare anziani con una dose eccessiva di rosuvastatina e due pazienti che assumevano ezetimibe come terapia concomitante (farmaco noto per aumentare la concentrazione di rosuvastatina di un fattore di 1,2).

I casi in VigiBase supportano il segnale di un'interazione tra ticagrelor e rosuvastatina, specialmente nei pazienti ad alto rischio.



L'interazione si può spiegare con un peggioramento della funzione renale causata da ticagrelor, con conseguente aumento della concentrazione plasmatica di rosuvastatina, che causa quindi rhabdomiolisi.

O meglio, considerato che solamente il 10% di rosuvastatina viene eliminato per via renale, da un'interazione a livello dei trasportatori di membrana (OATP1B1), che, nel caso di poliformismo genetico, può portare ad un aumento del livello di rosuvastatina nel sangue.

Approfondimento: WHO Pharmaceuticals Newsletter. 2018;3:10-4.
<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272966/WPN-2018-03-eng.pdf?ua=1>

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

Telefono:
 +39 0161 593120

Fax:
 +39 0161 593501

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. 2, No. 7, Settembre 2018



Valproato: rischi nelle ragazze e nelle donne in età fertile.

Già nel 2014 le avvertenze e le restrizioni d'uso di valproato nelle donne e nelle ragazze sono state rafforzate per minimizzare il rischio di malformazioni e di disturbi dello sviluppo in bambini esposti in utero a questo farmaco.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ricorda agli operatori sanitari le nuove importanti controindicazioni, il rafforzamento delle avvertenze e precauzioni d'impiego e le misure di prevenzione dell'esposizione al valproato durante la gravidanza.

Valproato non deve essere usato nelle bambine e nelle donne in età fertile a meno che altri trattamenti si siano dimostrati inefficaci o non tollerati.

I bambini esposti a valproato in utero hanno un rischio maggiore di presentare gravi disturbi dello sviluppo (fino al 30 - 40% dei casi) e malformazioni congenite (approssimativamente nel 10% dei casi).

Per la gravidanza e per le donne in età fertile si applicano le seguenti nuove controindicazioni:

- nell'epilessia:
 - a) valproato è controindicato in gravidanza, salvo il caso in cui non sia possibile un trattamento alternativo adeguato;
 - b) valproato è controindicato nelle donne in età fertile, salvo il caso in cui vengano garantite le condizioni previste dal Programma di prevenzione delle gravidanze (PPG);
- nel disturbo bipolare:
 - a) valproato è controindicato in gravidanza;
 - b) valproato è controindicato nelle donne in età fertile, salvo il caso in cui vengano garantite le condizioni del PPG;

Per le donne in età fertile in terapia con valproato potrebbe rendersi necessaria una rivalutazione clinica del trattamento per stabilire se i requisiti del PPG siano soddisfatti.

Il trattamento con valproato non deve essere cominciato in donne

Materiale educativo dedicato.

Il materiale educativo è costituito da strumenti concepiti per aiutare gli Operatori Sanitari a gestire e a minimizzare i rischi legati all'uso di valproato nelle ragazze e nelle donne in età fertile o durante la gravidanza e per accertarsi che le pazienti o chi se ne prende cura abbiano ben compreso e accettino i rischi legati a tale terapia:

- una [guida per gli operatori](#) che fornisce informazioni sul rischio teratogeno associato all'uso di valproato in gravidanza;
- una [guida per le pazienti](#) che contiene informazioni importanti in merito ai rischi che derivano dall'assunzione di valproato

In questo numero

Valproato: programma prevenzione gravidanze.	1
Valproato: materiale educativo.	1
Restrizioni per chinolonici e fluoroquinolonici.	2
No a rivaroxaban nel TAVI.	2
Rischio errore terapeutico con Lynparza®.	2
Fluoro-chinolonici: restrizioni d'uso.	3
Benzodiazepine: allarme dagli USA.	3
Attenzione ai decongestionanti nasali.	3
INTERCheck WEB per gestire le interazioni.	4

fertili in assenza di un test di gravidanza con risultato negativo (test di gravidanza plasmatico), confermato da un operatore sanitario, per escludere un uso in gravidanza non voluto; le donne in età fertile a cui viene prescritto valproato devono usare un efficace metodo contraccettivo, senza interruzione, per tutta la durata della terapia.

Il medico prescrittore deve assicurare, tra i vari elementi previsti dal PPG, che sia stata valutata la situazione personale per ogni caso, che la paziente sia stata coinvolta nella discussione, che la paziente sia stata responsabilizzata, che le siano state presentate le diverse opzioni terapeutiche. Deve assicurarsi che la paziente abbia compreso i rischi e le misure necessarie alla loro minimizzazione, che abbia confermato di aver compreso i rischi e le conseguenti necessarie precauzioni attraverso la sottoscrizione del "Modulo annuale di accettazione del rischio", che deve essere compilato durante la visita annuale con lo specialista.

Il farmacista deve garantire che la "Carta per la paziente" sia consegnata ad ogni dispensazione di valproato, che le pazienti ne comprendano il contenuto e che il messaggio sulla sicurezza sia rafforzato, incluso il concetto che è necessaria una contraccezione efficace.

Nota Informativa Importante:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Valproato_DHPC_o8.o8.2018.pdf

durante la gravidanza e che deve essere consegnata alla paziente al momento della prescrizione;

- una [carta per la paziente](#) riassuntiva delle cose da sapere, anch'essa da consegnare alla paziente;
- un [modulo annuale di accettazione del rischio](#) da leggere, completare e firmare nel corso della visita con lo specialista; tale modulo dovrà essere impiegato al momento dell'inizio della terapia e nel corso dell'annuale revisione della terapia.

I documenti possono essere scaricati seguendo i link indicati.

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.



Restrizioni d'uso per gli antibiotici chinolonici e fluorochinolonici.

Il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) di EMA, ha raccomandato alcune restrizioni dell'uso di antibiotici chinolonici e fluorochinolonici (somministrati per bocca, per iniezione o per via inalatoria) a seguito di una revisione degli effetti indesiderati riportati con questi medicinali.

Molto raramente, i pazienti trattati con fluorochinoloni e chinoloni, hanno subito effetti indesiderati di lunga durata e invalidanti, la maggior parte dei quali interessavano principalmente muscoli, tendini, ossa e sistema nervoso.

In seguito alla valutazione di questi effetti indesiderati, il PRAC ha raccomandato di ritirare dal commercio alcuni farmaci, compresi tutti quelli che contengono un antibiotico chinolonico; questo perché sono autorizzati solo per infezioni che non devono essere più trattate con questa classe di antibiotici.

Il PRAC ha raccomandato che i restanti antibiotici fluorochinolonici debbano:

- non essere usati per trattare infezioni non gravi o che potrebbero migliorare senza trattamento (come infezioni alla gola);
- per prevenire la diarrea del viaggiatore o le infezioni ricorrenti del tratto urinario inferiore (infezioni delle urine che non si estendono oltre la vescica);
- per trattare pazienti che hanno avuto in precedenza gravi effetti collaterali con un antibiotico fluorochinolonico o chinolonico;
- per il trattamento di infezioni lievi o moderatamente gravi a meno che altri medicinali antibatterici comunemente



raccomandati per queste infezioni non possano essere usati;

- essere usati con cautela specialmente per gli anziani, per i pazienti con problemi renali, per i pazienti che hanno avuto un trapianto di organo o quelli che sono stati trattati con un corticosteroide sistemico – questi pazienti sono a più alto rischio di danno ai tendini causati da antibiotici fluorochinolonici e chinolonici.

Si raccomanda agli operatori sanitari di avvisare i pazienti di interrompere il trattamento con un antibiotico fluorochinolonico al primo segno di un effetto collaterale che coinvolga muscoli, tendini o ossa, oppure interessi il sistema nervoso.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_FluoroquinolonesQuinolones_05.10.2018.pdf

https://www.ema.europa.eu/documents/report/summary-ema-public-hearing-quinolone-fluoroquinolone-antibiotics_it.pdf



No al rivaroxaban nell'impianto valvolare aortico transcateretere.

Uno studio clinico di fase III, 17938 (GALILEO), in pazienti sottoposti a impianto valvolare aortico transcateretere (TAVI), è stato interrotto prematuramente sulla base di risultati preliminari che mostrano un aumento della mortalità per tutte le cause, di eventi tromboembolici e di sanguinamento nei pazienti trattati con rivaroxaban + ASA (vs. *clopidogrel* + ASA).

Nell'agosto 2018, il Comitato indipendente per il monitoraggio della sicurezza dei dati (Data Safety Monitoring Board, DSMB) ha raccomandato di interrompere lo studio, poiché un'analisi preliminare dei dati disponibili ha evidenziato tra i due gruppi in studio uno sbilanciamento nella mortalità per tutte le cause, negli eventi tromboembolici e di sanguinamento. Le incidenze nel braccio rivaroxaban (826 pazienti) e in quello con gli antiaggreganti (818 pazienti), erano rispettivamente dell'11,4% versus l'8,8% per morte o primi eventi tromboembolici, 6,8% versus 3,3% per morte per tutte le cause, 4,2% versus 2,4% per eventi di sanguinamento primari. Questi risultati sono preliminari e si basano su una raccolta di dati ancora incompleta.

Rivaroxaban non è approvato per la trombopprofilassi nei pazienti con protesi valvolari cardiache, compresi i pazienti sottoposti a TAVI, e non deve essere impiegato in tali pazienti.

Il trattamento con rivaroxaban nei pazienti sottoposti a TAVI deve essere interrotto e sostituito con la terapia standard.

Nota Informativa Importante:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/DHPC_Xarelto_03.10.2018.pdf



Lynparza® (olaparib): rischio di errore terapeutico.

La formulazione in compresse di Lynparza® è indicata come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale di alto grado, di carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primitivo, che sono in risposta (completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino.

La formulazione in capsule di Lynparza® è indicata come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primitivo, BRCA-mutato (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), che sono in risposta (completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino.

La posologia per le compresse e le capsule è differente e le due formulazioni non devono essere sostituite sulla base del milligrammo per milligrammo. C'è il rischio di sovradosaggio e, quindi, di incremento di reazioni avverse se la posologia delle capsule è utilizzata per le compresse o rischio di mancanza di efficacia se la posologia delle compresse è utilizzata per le capsule.

Per evitare errori terapeutici, i medici prescrittori devono specificare formulazione e dosaggio di Lynparza® in ogni prescrizione e il farmacista deve assicurarsi che la corretta formulazione ed il giusto dosaggio siano dispensati alle pazienti.

Nota Informativa Importante:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Lynparza_DHPC.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!

Riso rosso fermentato: ancora dubbi sulla sicurezza.



L'Agenzia per la sicurezza alimentare EFSA si è nuovamente espressa sulla monacolina K del riso rosso fermentato, sollevando dubbi sul suo profilo di sicurezza. Sulla base dei dati disponibili, non è possibile individuare un dosaggio giornaliero di monacolina K da riso rosso fermentato scevro da problemi per la salute pubblica generale e di sottogruppi di soggetti più vulnerabili – donne in gravidanza, allattamento e neonati.

La rivalutazione da parte dell'EFSA, sollecitata dalla Commissione Europea, si è basata sull'analisi della letteratura scientifica disponibile fino a maggio 2018, delle monografie e dei report di valutazione del rischio, prodotti da parte delle autorità, nazionali e internazionali, e basati sulla segnalazione e registrazione di eventi avversi in soggetti che avevano assunto o stavano assumendo integratori a base di monacolina K del riso rosso fermentato.

Sulla base delle informazioni disponibili, il gruppo di esperti scientifici ha concluso che l'assunzione di monocoline da riso rosso fermentato, tramite integratori alimentari, potrebbe portare a un'esposizione stimata alla monacolina K entro il range delle dosi

terapeutiche di lovastatina.

Dall'analisi è emerso un profilo di sicurezza e tollerabilità per la monacolina K caratterizzato da eventi avversi principalmente a carico del tessuto muscoloscheletrico e connettivale (29,9-37,2% di cui 1-5% rabdomiolisi), del fegato (9-32%), del sistema nervoso (12,8-26,9%), del tratto gastrointestinale (12-23,1%) e del tessuto cutaneo e sottocutaneo (8-17,3%).

Il profilo di sicurezza e tollerabilità della monacolina K è risultato sovrapponibile a quello di lovastatina.

Il gruppo di esperti scientifici ha ritenuto che le informazioni disponibili sugli effetti avversi riportati negli esseri umani siano state sufficienti a concludere che le monocoline di riso rosso fermentato utilizzate come integratori alimentari presentavano importanti problemi di sicurezza al livello di utilizzo di 10 mg / die.

Gli eventi avversi con monacolina K sono stati osservati anche con il dosaggio minimo efficace pari a 3 mg/die, assunto per un periodo variabile e compreso tra 2 settimane 1 anno.



Uno studio condotto da Francesca Menniti-Ippolito dell'Istituto Superiore di Sanità e pubblicato nel 2017 sul British Journal of Clinical Pharmacology, aveva rilevato decine di casi di reazioni avverse, anche gravi, attribuibili agli integratori a base di riso rosso fermentato.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5346868/>

Approfondimento: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2018.5368>.

Benzodiazepine: allarme dagli USA.



Spesso il loro uso inizia per calmare l'ansia, migliorare il sonno o alleviare la depressione, con tutta la buona intenzione di interrompere non appena la situazione migliora. Ma in un caso su 4 gli anziani ai quali vengono prescritti sedativi noti come benzodiazepine non smettono di assumerli.

E questo nonostante non siano mancati negli anni gli appelli ad evitare l'uso di questi farmaci, soprattutto negli anziani, per l'aumentato rischio di cadute e di fratture oltre agli altri effetti collaterali che emergono con un uso cronico.

Gli autori dello studio hanno analizzato una popolazione a basso reddito dello stato della Pennsylvania e dai risultati acquisiti ritengono che ci sia urgente necessità di mettere in campo dei programmi educativi, per i medici non specialisti e per il pubblico, circa i rischi associati con l'impiego di questi farmaci.

Su 576 adulti che avevano ricevuto la loro prima prescrizione di benzodiazepine tra il 2008 e il 2016, ben 152 di loro era ancora in terapia con questi farmaci a distanza di un anno (l'analisi ha preso in considerazione solo le prescrizioni non psichiatriche di questi farmaci).

Molti degli utilizzatori di benzodiazepine a lungo termine non avevano ricevuto questa prescrizione per un problema di sindrome ansioso-depressiva; al contrario, molti di loro lamentavano dei disturbi del sonno, nonostante questa categoria di farmaci non sia indicata nel lungo periodo per questa tipologia di disturbi, anche perché, paradossalmente, nel lungo termine possono addirittura peggiorare la qualità del sonno stesso.

Approfondimento: Gerlach LB et al. JAMA Intern Med. Published online September 10, 2018. doi:10.1001/jamainternmed.2018.2413

Attenzione ai decongestionanti nasali.



Il raffreddore comune è autolimitante e i sintomi di solito scompaiono entro 7-10 giorni; è necessario spiegare ai pazienti che non ci sono "pallottole magiche" per alleviare i loro sintomi e che pochissimi trattamenti OTC sono supportati da prove. Queste sono le conclusioni di uno studio pubblicato sul BMJ e realizzato dalla University of Queensland e dall'Università di Ghent.

Per gli adulti con sintomi nasali fastidiosi, decongestionanti nasali (DN) e antistaminici in monoterapia o in combinazione sono la scelta migliore. Tuttavia, l'effetto è ridotto e sebbene gli eventi avversi siano generalmente lievi, alcuni – sonnolenza, mal di testa o disturbi allo stomaco – possono essere fastidiosi. Si deve consigliare ai pazienti di utilizzare DN per un massimo di 3-7 giorni; l'uso a lungo termine, invece, può portare a una congestione nasale cronica che sarebbe poi più difficile da trattare. Paracetamolo e farmaci antinfiammatori non sembrano migliorare la congestione nasale o il naso che cola.

Non si raccomandano DN o formulazioni contenenti antistaminico nei bambini sotto i 6 anni e si raccomanda cautela tra 6 e 12 anni. Non ci sono prove che questi prodotti riescano ad alleviare i sintomi nasali e possono causare effetti avversi come sonnolenza o disturbi gastrointestinali. Gravi danni – convulsioni, battito cardiaco accelerato e morte – sono stati collegati all'uso di DN nei bambini molto piccoli (<2 anni). Se i genitori sono preoccupati per il loro bambino, le irrigazioni o le gocce nasali saline possono essere utilizzate in sicurezza, ma questo potrebbe non dare il sollievo desiderato.

Approfondimento: BMJ 2018;363:k3786 doi: 10.1136/bmj.k3786.

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

Interazioni tra farmaci in geriatria. Uno strumento gestionale.

InterCheck è uno strumento realizzato da un team dell'IRCCS Istituto di ricerche farmacologiche "Mario Negri" con l'obiettivo di migliorare l'appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano in politerapia farmacologica, attraverso un approccio di valutazione delle terapie che tiene in considerazione diversi aspetti della farmacologia geriatrica.

La maggior parte delle reazioni avverse gravi ai farmaci, che portano a ospedalizzazione o a visite al pronto soccorso, si manifestano nella popolazione anziana, dai 65 anni in poi. Tra i fattori di rischio vi è la politerapia, che si associa a un aumentato rischio di effetti collaterali, a interazioni gravi tra i farmaci e anche a un basso livello di aderenza alle terapie, soprattutto se si considera come non sia infrequente per un paziente anziano assumere una dozzina di farmaci, ognuno di essi con posologia diversa. I dati italiani dicono che il 55% della popolazione anziana prende tra 5 e 9 farmaci cronicamente e il 14% ne prende oltre 10 in maniera cronica.

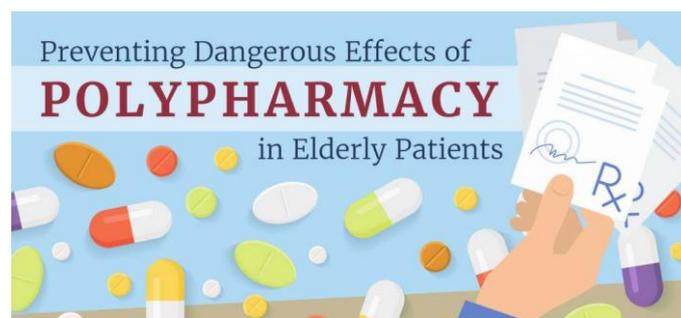
Per ridurre il peso della politerapia negli anziani, il suggerimento della letteratura scientifica a riguardo è quello di orientarsi verso un approccio paziente-specifico, che valuti caso per caso e conduca di tanto in tanto a una revisione delle terapie farmacologiche in atto, per capire se ci sia qualche prescrizione che, con il passare del tempo, sia diventata non più necessaria.

Un altro aspetto da considerare in fase di nuove prescrizioni è quello di eseguire un controllo per valutare il rischio di interazioni gravi con la terapia già in atto. Ci sono poi farmaci più o meno adatti alla popolazione anziana: la letteratura identifica dei farmaci che non si dovrebbero prescrivere oltre i 65 anni, perché hanno un profilo di rischio decisamente sfavorevole e c'è sempre un'alternativa più sicura (Criteri di Beers).

Per aiutare il medico a gestire questa complessa mole di informazioni è stato ideato il servizio INTERCheck, con l'obiettivo di migliorare l'appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano attraverso un approccio di valutazione delle terapie che tiene in

considerazione diversi aspetti della farmacologia geriatrica.

Lo strumento permette di valutare per un singolo paziente le interazioni tra farmaci attraverso il database delle interazioni realizzato ed aggiornato dall'IRCCS Mario Negri; individuare i farmaci potenzialmente inappropriati nell'anziano secondo differenti criteri della letteratura scientifica (Beers; START/STOPP); fare una valutazione del carico anticolinergico (Anticholinergic Cognitive Burden scale) e identificare i pazienti a maggior rischio di effetti indesiderati da farmaco grazie al GerontoNet ADR Risk Score; verificare il dosaggio dei farmaci in soggetti con alterata funzionalità renale; individuare le modalità di sospensione dei farmaci che necessitano di riduzione graduale delle dosi.



INTERCheck WEB è fornito gratuitamente dall'Istituto Mario Negri a tutti gli operatori sanitari coinvolti nella gestione del farmaco (medici, farmacisti e infermieri) che ne richiedono l'utilizzo. Per procedere all'iscrizione è necessario inviare una mail a intercheckweb@marionegri.it indicando il proprio nominativo, la professione svolta e il centro di appartenenza.

Approfondimento: [INTERCheckWEB – IRCCS Mario Negri](https://clinicalweb.marionegri.it/intercheckweb/)
<https://clinicalweb.marionegri.it/intercheckweb/>.

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

Telefono:
+39 0161 593120

Fax:
+39 0161 593501

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. 2, No. 8, Ottobre 2018.



Retinoidi: teratogenicità e disturbi neuropsichiatrici.

I medicinali contenenti retinoidi sono disponibili in forme orali e topiche e sono ampiamente utilizzati per trattare varie forme di acne, eczema cronico grave delle mani che non risponde ai corticosteroidi, forme gravi di psoriasi e disturbi della cheratinizzazione. La tretinoina può anche essere usata per il trattamento della leucemia promielocitica, e il bexarotene è utilizzato nel trattamento delle manifestazioni cutanee dello stadio avanzato del linfoma cutaneo a cellule T.

A seguito di una recente revisione approfondita di tutti i dati pertinenti, sono state rafforzate le avvertenze sulla teratogenicità ed i disturbi neuropsichiatrici riportati con questi medicinali destinate ai pazienti ed agli operatori sanitari.

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

Il PPP per i retinoidi orali (*senza indicazione oncologica*) è stato aggiornato e armonizzato allo scopo di fornire informazioni chiare e concise sia agli operatori sanitari sia ai pazienti. Ogni utilizzo di acitretina, alitretinoina e isotretinoina in pazienti femmine a rischio di gravidanza deve essere in conformità al PPP.

Le condizioni del PPP richiedono che i prescrittori informino le pazienti sui seguenti elementi e si accertino che ciascuna paziente li abbia ben compresi:

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

In questo numero.

Retinoidi: teratogenicità e disturbi neurologici.	1
Idroclorotiazide e tumori cutanei non-melanoma.	2
Fluorochinoloni: aneurisma e dissezione aortica.	2
Sildenafil vietato nella IUGR.	2
Vaccinazione antinfluenzale: segnalare le ADR.	3
Antibiotico-resistenza in Europa.	3
Farmaci antifumo: sicurezza cardiovascolare.	3
Interazioni erbe-farmaci: quali rischi?	4

acitretina, alitretinoina o isotretinoina e consultare un medico urgentemente se rimane incinta o se pensa di esserlo.

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

Depressione, aggravamento della depressione, ansia e alterazioni dell'umore sono stati riportati in pazienti trattati con retinoidi orali. Le evidenze disponibili dalla letteratura pubblicata e dalle singole segnalazioni di eventi avversi mostrano risultati discordanti e gli studi pubblicati presentano delle limitazioni. Pertanto, non è stato possibile identificare con chiarezza un incremento del rischio di disturbi psichiatrici nelle persone che assumono retinoidi orali rispetto a quelle che non li assumono.

Inoltre, è noto che pazienti con disturbi gravi della pelle abbiano già di per sé un aumentato rischio di disturbi psichiatrici. Si raccomanda che i pazienti che assumono retinoidi orali siano allertati della possibilità di soffrire di cambiamenti d'umore e del comportamento e che devono parlarne con il proprio medico, se questo avviene. I pazienti che mostrino segni di depressione devono essere indirizzati ad un trattamento appropriato, se necessario. Si deve prestare particolare attenzione ai pazienti trattati con retinoidi orali con anamnesi di depressione e tutti i pazienti devono essere monitorati per i segni di depressione.

Nota Informativa Importante:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Retinoids_DHPC_03.09.2018.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.



Idroclorotiazide e rischio di tumori cutanei non-melanoma.

I medicinali contenenti idroclorotiazide (HCTZ) sono ampiamente utilizzati per il trattamento dell'ipertensione, così come dell'edema cardiaco, epatico e nefrogeno o come terapia dell'insufficienza cardiaca cronica.

Due recenti studi farmaco-epidemiologici condotti su fonti di dati nazionali danesi hanno mostrato un'associazione cumulativa dose-dipendente tra HCTZ e TCNM (carcinoma a cellule basali, carcinoma a cellule squamose). L'attività fotosensibilizzante di HCTZ potrebbe agire come possibile meccanismo di sviluppo di TCNM.

Uno studio ha riguardato una popolazione di 71.533 casi di carcinoma a cellule basali (BCC) e di 8.629 casi di carcinoma a cellule squamose (SCC) confrontati rispettivamente con popolazioni di 1.430.833 e 172.462 controlli. L'uso elevato di HCTZ (≥ 50.000 mg dose cumulativa) è stato associato ad un odds ratio (OR) aggiustato di 1,29 (intervallo di confidenza (IC) 95%: 1,23-1,35) per BCC e di 3,98 (IC 95%: 3,68-4,31) per SCC. È stata osservata una relazione dose-risposta cumulativa sia per BCC che per SCC.

Un altro studio ha evidenziato una possibile associazione tra cancro del labbro (SCC) ed esposizione a HCTZ: 633 casi di cancro del labbro (SCC) sono stati posti a confronto con 63.067 controlli, utilizzando una strategia di campionamento in funzione del rischio. Per gli utilizzatori cronici è stata dimostrata una relazione dose-risposta cumulativa con OR aggiustato di 2,1 (IC 95%: 1,7-2,6) che aumentava fino a OR 3,9 (3,0-4,9) per pazienti che ne fanno uso elevato (~ 25.000 mg) e OR 7,7 (5,7-10,5) per la dose cumulativa più alta (~ 100.000 mg).



Il TCNM è un evento raro. I tassi di incidenza dipendono fortemente dai fenotipi cutanei e da altri fattori che portano a diversi rischi di base e tassi di incidenza diversi nei vari Paesi. I tassi di incidenza stimati variano tra le diverse regioni in Europa e sono previsti tassi da 1 a 34 casi ogni 100.000 abitanti/anno per SCC e da 30 a 150 ogni 100.000 abitanti/anno per BCC.

Sulla base dei risultati dei due studi epidemiologici danesi, questo rischio potrebbe aumentare da circa 4 a 7,7 volte per SCC e 1,3 volte per BCC, a seconda della dose cumulativa di HCTZ.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII_Idroclorotiazide_17.10.2018.pdf

Pedersen et al., Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:673-81.

Pottgard A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD, Friis S. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med* 2017; 282: 322-31.



Fluoroquinoloni: rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta.

I fluoroquinoloni sono antibiotici approvati nell'Unione Europea per il trattamento di numerose infezioni batteriche, alcune delle quali potenzialmente letali.

Dati provenienti da studi epidemiologici e non-clinici indicano un aumento del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta di circa 2 volte in pazienti che assumono fluoroquinoloni sistemici rispetto ai pazienti che non assumono antibiotici o assumono antibiotici di altre classi (amoxicillina); le persone anziane rappresentano la categoria a più alto rischio. Uno studio non-clinico in un modello murino riporta che ciprofloxacina aumenta la suscettibilità alla dissezione e alla rottura aortica.

Questo risultato consiste probabilmente in un effetto di classe simile al danno sul tessuto tendineo e al conseguente aumento di disordini tendinei provocati dai fluoroquinoloni.

L'aneurisma e la dissezione dell'aorta sono eventi rari, che si verificano con un'incidenza di circa 3-30 su 100.000 persone all'anno.

I fattori che aumentano il rischio includono: storia familiare di aneurisma, pre-esistente aneurisma aortico o dissezione aortica, sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos di tipo vascolare, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, malattia di Behçet, ipertensione e aterosclerosi.

I pazienti devono essere allertati su questo rischio e devono chiedere immediatamente assistenza medica in caso di necessità.

Nota Informativa Importante:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Fluoroquinolones-DHPC_23.10.2018.pdf



Sildenafil: no nella restrizione della crescita intrauterina.

Sildenafil è il principio attivo dei medicinali Revatio®, Viagra® e dei relativi medicinali generici. Revatio® è approvato per il trattamento dei pazienti adulti e dei pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 17 anni con ipertensione arteriosa polmonare (PAH); l'uso in gravidanza non è raccomandato e deve essere usato solo se strettamente necessario in donne gravide per il trattamento della PAH. Viagra® e i medicinali generici sono indicati nella disfunzione erettile nell'uomo; non sono indicati nelle donne.

Nello studio olandese STRIDER (Sildenafil TheRapy In Dismal prognosis Early-onset intrauterine growth Restriction) donne in stato di gravidanza sono state randomizzate a ricevere sildenafil o placebo. Sildenafil è stato somministrato ad una dose di 25 mg per tre volte al giorno a donne gravide per il trattamento della restrizione della crescita (fetale) intrauterina grave (IUGR).

Lo studio è stato interrotto in anticipo per motivi di sicurezza gravi in quanto l'uso di sildenafil nella IUGR può causare danno al neonato. Le analisi intermedie dello studio hanno evidenziato una

differenza nell'incidenza di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN) [sildenafil 17/64 (26,6%), placebo 3/58 (5,2%)] e di decesso dei neonati prima della nascita [sildenafil 19/71 (26,8%), placebo 9/63 (14,3%)] tra i due bracci di trattamento. I dettagli delle analisi intermedie non sono ancora disponibili e si resta in attesa delle analisi del consorzio STRIDER.

Nota Informativa Importante:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Sildenafil_NII_11.10.2018.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!

Vaccinazione antinfluenzale: segnalare le sospette reazioni avverse.

Nell'ambito della campagna annuale di vaccinazione antinfluenzale è utile ricordare alcuni elementi importati connessi alle eventuali reazioni indesiderate che possono essere correlate alla somministrazione di vaccino antinfluenzale e alla necessità della loro tempestiva segnalazione.

I vaccini antinfluenzali contengono solo virus inattivati o parti di questi, pertanto non possono essere responsabili di infezioni da virus influenzali. Le persone vaccinate dovrebbero essere informate sul fatto che, particolarmente nella stagione fredda, infezioni respiratorie e sindromi con sintomatologie simili a quelle dell'influenza possono essere provocate da molteplici altri agenti batterici e virali, nei cui confronti il vaccino antinfluenzale non può avere alcuna efficacia protettiva.

Gli effetti collaterali comuni dopo somministrazione di vaccino antinfluenzale consistono in reazioni locali, quali dolore, eritema, gonfiore nel sito di iniezione.

Le reazioni sistemiche comuni includono malessere generale, febbre, mialgie, con esordio da 6 a 12 ore dalla somministrazione della vaccinazione e della durata di 1 o 2 giorni.

Sono stati riferiti, in correlazione temporale con la vaccinazione antinfluenzale, eventi rari quali trombocitopenia, nevralgie, parestesie, disordini neurologici e reazioni allergiche gravi. La correlazione causale tra la somministrazione di vaccino antinfluenzale e tali eventi avversi non è stata dimostrata.

Nell'ambito della valutazione continua della sicurezza dei farmaci e dei vaccini, si sottolinea l'importanza della segnalazione tempestiva al sistema di farmacovigilanza dell'AIFA, attraverso i Responsabili di Farmacovigilanza delle ASL di riferimento, di eventuali reazioni avverse (ADR) osservate in soggetti vaccinati.

Si raccomanda agli Operatori Sanitari non solo di segnalare le ADR di cui vengono a conoscenza ma anche di informare i pazienti che si sottopongono a vaccinazione della possibilità di partecipare attivamente alla valutazione della sicurezza dei vaccini segnalando, al medico o al farmacista oppure anche direttamente, le sospette ADR a cui sono andati incontro, mediante compilazione delle apposite schede o attraverso la piattaforma web www.vigifarmaco.it.



Le schede di segnalazione cartacee possono essere reperite sul sito web dell'ASL VC, nella pagina dedicata alla farmacovigilanza.

Nella stessa pagina sono disponibili le modalità di segnalazione, così come numerose altre risorse dedicate alla farmacovigilanza.

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

L'impatto della resistenza agli antibiotici in Europa.

Un recente lavoro pubblicato su The Lancet Infectious Diseases colma il gap di conoscenze sul tema dell'antibiotico resistenza in Europa e, per la prima volta, utilizza i DALYs per esprimere l'impatto del fenomeno. Il DALY (Disability Adjusted Life Years) è un indicatore che stima la somma degli anni di vita persi per mortalità prematura - Years of Life Lost - e degli anni di vita vissuti in condizioni di salute non ottimale o di disabilità - Years of Life lived with Disability.

È stato stimato che nel 2015, nei Paesi dell'Unione europea (Ue) e dello Spazio economico europeo (See) si siano verificati 671.689 casi di infezioni antibiotico-resistenti, a cui sono attribuibili 33.110 decessi e 874.541 DALYs. Stime che corrispondono a un'incidenza di 131 casi di infezione antibiotico-resistente per 100 mila abitanti, a 6,44 decessi per 100 mila abitanti e a 170 DALYs per 100 mila abitanti. Dall'indagine emerge inoltre che le infezioni resistenti agli antibiotici sono diffuse in tutte le fasce di popolazione, colpendo in particolare i bambini sotto l'anno mentre negli adulti il "peso" di questa situazione aumenta con l'avanzare dell'età suggerendo che l'invecchiamento della popolazione residente in Ue e See possa portare a un aumento del "peso" di queste patologie.

Sebbene le stime sul peso delle infezioni batteriche resistenti mettano al primo posto Italia e Grecia, nel nostro Paese si è verificato un terzo di tutti i decessi correlati all'antibiotico resistenza (10 mila morti). Stime elaborate sulla base dei dati forniti dalla sorveglianza dell'antibioticoresistenza dell'Istituto Superiore di Sanità.

Approfondimento: Lancet Infect Dis. 2018 Nov 5. pii: S1473-3099(18)30605-4. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4.

La sicurezza cardiovascolare dei farmaci antifumo.

Uno studio clinico internazionale (Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study) stabilisce che i farmaci utilizzati per la cessazione del fumo (vareniclina, bupropione, sostituti nicotinici) hanno un profilo di sicurezza cardiovascolare favorevole.

È stato condotto in 140 centri nel mondo, con disegno in triplo cieco, randomizzato e controllato con placebo e con farmaco attivo. Vi hanno partecipato 8.058 fumatori (età media 46,5 anni, 44,1% donne) volenterosi di tentare la cessazione, che sono stati trattati con vareniclina, 1 mg 2 volte al giorno (n=2.106), bupropione, 150 mg 2 volte al giorno (n=2.006) sostituti nicotinici come cerotto, 21 mg al giorno con riduzione graduale (farmaco attivo di controllo, n=2.022) e placebo (n=2.014) per 12 settimane e poi seguiti per altre 12 settimane. Inoltre, un sottogruppo di 4.595 partecipanti ha accettato di essere arruolato in un'estensione dello studio che prevedeva un ulteriore follow up di 28 settimane.

Globalmente è stata bassa sia l'incidenza di un evento cardiovascolare maggiore (esito combinato di morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale <0,5%) sia di eventi cardiovascolari (esito combinato di un evento cardiovascolare maggiore e di insorgenza o peggioramento di una vasculopatia periferica con necessità di intervento, intervento di rivascolarizzazione coronarica, ricovero per angina instabile <0,8%).

Con i farmaci attivi, non si sono osservate differenze significative nel tempo all'insorgenza dell'esito rispetto al placebo.

La cessazione del fumo è di per sé un vantaggio per il cuore; il supporto farmacologico non modifica l'entità del beneficio.

Approfondimento: JAMA Intern Med. 2018 May 1;178(5):622-31.

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

Farmaci e prodotti di origine naturale: quali rischi?

Contrariamente a quanto si possa pensare [e che, a volte, si vuole fare pensare], qualsiasi rimedio erboristico che contenga sostanze farmacologicamente attive è da considerarsi un farmaco a tutti gli effetti, con tutto ciò che tale definizione implica in termini di efficacia e di sicurezza.

Tale ultimo aspetto diventa ancora più preoccupante nel momento in cui tali composti rispetto ai farmaci convenzionali, non vengono sottoposti con lo stesso rigore scientifico a prove di efficacia e sicurezza. Oltre che essere responsabili di potenziali effetti collaterali, possono interagire con farmaci di sintesi potenziandone o riducendone gli effetti previsti.

Pazienti che assumono prodotti erboristici contenenti Ginkgo Biloba, Panax Ginseng, Iperico, Té verde e molti altri, in grado di interferire con le proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche di differenti farmaci, rischiano di andare incontro a reazioni avverse da interazione farmacologica di diversa gravità, spesso misconosciute.

Ormai da qualche anno è nota ad esempio la capacità dell'iperico di indurre l'attività del citocromo P450-3A4, un enzima importantissimo nella metabolizzazione di numerosi farmaci a livello epatico; sono stati segnalati casi di rigetto da trapianto dovuti all'associazione iperico-ciclosporina o di gravidanze indesiderate provocate dalla combinazione dell'erba con un contraccettivo orale. L'iperico può anche interagire con alcuni antidepressivi, determinando un effetto additivo che può provocare la comparsa di eventi avversi associati ad un sovradosaggio del farmaco; in letteratura sono descritti diversi casi clinici di questo tipo in cui l'iperico, utilizzato assieme a paroxetina, nefazodone e sertralina, ha provocato nausea, vomito, sudorazione profusa, mioclono, iperreflessia, incoordinazione, ed altri sintomi riconducibili alla "sindrome serotoninergica", una patologia potenzialmente fatale.

Il ginkgo biloba, avendo la capacità di interferire con la funzionalità piastrinica, può causare un effetto additivo con gli anticoagulanti come la warfarina e con i farmaci antiaggreganti piastrinici quali

l'aspirina; tali associazioni possono provocare emorragie anche gravi, e vanno pertanto sempre evitate.

Anche la liquirizia può determinare importanti interazioni, con effetti che potrebbero essere particolarmente gravi in soggetti che assumono digossina, a causa della capacità della pianta di ridurre i livelli di potassio nel sangue ed in tal modo potenziare la tossicità della digossina, che si manifesta con nausea, alterazioni visive e gravi aritmie cardiache.

Più subdoli e certamente meno studiati sono ad esempio i rischi di interazioni tra gli anestetici (ed altri farmaci utilizzati negli interventi chirurgici) e le erbe assunte nel periodo preoperatorio. In particolare, il ginseng, il ginkgo biloba e l'aglio potrebbero



umentare il rischio di emorragie durante l'intervento, mentre la valeriana o altri rimedi erboristici ad azione sedativa potrebbero potenziare l'effetto sedativo degli anestetici.

Per contribuire alla conoscenza dei potenziali rischi associati all'uso dei prodotti naturali è attivo dal 2002 un sistema di sorveglianza delle reazioni avverse a questi prodotti, affiancato alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Approfondimento: EPICentro – Istituto Superiore di Sanità
<http://www.epicentro.iss.it/focus/erbe/fitosorveglianza.asp>

ASL VC

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

Telefono:

+39 0161 593120

Fax:

+39 0161 593501

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



NEW

FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 2, No. 9, Novembre 2018

RISK
Management

Antibiotici chinolonici e fluorochinoloni: restrizioni d'uso.

Chinoloni e fluorochinoloni sono una classe di antibiotici ad ampio spettro che sono attivi contro i batteri delle classi dei Gram-negativi e Gram-positivi. I fluorochinoloni sono utili in alcune infezioni, incluse alcune potenzialmente letali in cui gli antibiotici alternativi non sono sufficientemente efficaci.

L'Agencia Europea per i Medicinali (EMA) ha rivalutato gli effetti indesiderati gravi, invalidanti e potenzialmente permanenti associati all'uso di antibiotici chinolonici e fluorochinoloni somministrati per bocca, iniezione o via inalatoria. Il Comitato dei Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha confermato la raccomandazione del comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) e ha concluso che l'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali contenenti cinoxacina, flumechina, acido nalidissico e acido pipemidico [*chinoloni*] devono essere sospese.

Il CHMP ha concluso che l'uso dei rimanenti antibiotici fluorochinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, pefloxacina, prulifloxacina e rufloxacina) debba essere ristretto. Inoltre, le informazioni del prodotto riservate ad operatori sanitari e le informazioni per i pazienti descriveranno gli effetti indesiderati invalidanti e potenzialmente permanenti e avviseranno i pazienti di interrompere il trattamento con un antibiotico fluorochinolone al primo segno di un effetto indesiderato che coinvolga il sistema muscolare, i tendini o le articolazioni e il sistema nervoso.

Per restrizioni all'uso di antibiotici fluorochinoloni si intende che essi non devono essere usati:

- per trattare infezioni non gravi o che potrebbero migliorare senza trattamento (come infezioni alla gola);
- per trattare infezioni di origine non batterica, come la prostatite (cronica) non batterica;
- per prevenire la diarrea del viaggiatore o le infezioni ricorrenti del tratto urinario inferiore (infezioni delle urine che non si estendono oltre la vescica);
- per il trattamento di infezioni lievi o moderatamente gravi a meno che altri medicinali antibatterici comunemente raccomandati per queste infezioni non possano essere usati.

Soprattutto, i fluorochinoloni devono essere generalmente evitati in pazienti che hanno manifestato precedentemente gravi effetti indesiderati con un antibiotico chinolonico o fluorochinolone. Devono essere usati con particolare cautela nei pazienti anziani, nei pazienti con problemi renali e nei pazienti che hanno avuto un

In questo numero.

Chinoloni e fluorochinoloni: restrizioni d'uso.	1
Cefepime: reazioni avverse neurologiche.	2
Fingolimod: effetto rebound.	2
Errori di dosaggio con idarubicina.	2
Inibitori check point immunitari: sicurezza d'uso.	3
Multi-resistenza dello <i>S. epidermidis</i> .	3
Trazodone pari ad atipici in quanto a cadute.	3
Interazioni: dannose, ma non sempre.	4

trapianto di organo perché questi pazienti sono a più alto rischio di danno ai tendini.

Poiché anche l'uso di corticosteroidi in associazione a fluorochinoloni aumenta il rischio di lesioni tendinee, la somministrazione concomitante di questi due medicinali deve essere evitata.

Gli effetti indesiderati gravi includono tendiniti, rotture del tendine, artralgia, dolore alle estremità, disturbi della deambulazione, neuropatie associate a parestesia, depressione, affaticamento, compromissione della memoria, disturbi del sonno e compromissione di udito, vista, gusto e olfatto.

Il danno al tendine (in particolare al tendine d'Achille, ma anche ad altri tendini) può verificarsi entro le 48 ore successive all'inizio del trattamento con fluorochinoloni, ma il danno può anche essere ritardato a diversi mesi dopo la fine del trattamento.

I pazienti più anziani, con problemi renali o che hanno avuto un trapianto di organo e quelli che sono stati trattati con un corticosteroide sono a maggior rischio di danno al tendine.

Il trattamento con fluorochinoloni deve essere interrotto al primo segno di dolore al tendine o infiammazione. I pazienti devono essere avvisati di interrompere il trattamento con un fluorochinolone e rivolgersi al medico in caso di sintomi di neuropatia come dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento o debolezza; ciò al fine di prevenire lo sviluppo di condizioni potenzialmente irreversibili.

L'opinione del CHMP sarà ora trasmessa alla Commissione Europea, che rilascerà una decisione giuridicamente vincolante applicabile in ciascuno degli Stati membri dell'UE: solo a questo punto saranno introdotte le modificazioni previste.

Comunicazione Agenzia Europea dei Medicinali:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/FluoroquinolonesQuinolones_PHC_IT_16.11.2018.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.



Cefepime: rischio di reazioni avverse neurologiche gravi.

Cefepime è un antibiotico per uso parenterale, appartenente alla famiglia delle cefalosporine, dotato di ampio spettro d'azione, che esercita la sua azione battericida inibendo la sintesi della parete cellulare; è indicato nel trattamento di infezioni batteriche causate da germi sensibili al farmaco.

Dosi inappropriate di cefepime possono causare eventi avversi neurologici gravi in pazienti con insufficienza renale; la maggior parte dei casi di neurotossicità si è verificata in pazienti con insufficienza renale che hanno ricevuto dosi al di sopra di quelle consigliate, in particolare nei pazienti anziani. Tuttavia, sono stati segnalati casi verificatisi in pazienti con funzionalità renale normale e che ricevevano dosi superiori a quelle raccomandate.

Cefepime viene eliminato quasi esclusivamente per via renale, soprattutto per filtrazione glomerulare. È importante utilizzare le dosi raccomandate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e modificare il dosaggio, anche durante il trattamento, in base alla funzionalità renale, appena la clearance della creatinina scende a 50 mL/min o meno, per compensare la minore eliminazione renale. Questo è ancora più importante per i pazienti anziani con insufficienza renale.

La dose iniziale raccomandata di cefepime nei pazienti con disfunzione renale lieve deve essere la stessa dei pazienti con funzione renale normale ma il dosaggio deve essere ridotto quando la clearance della creatinina è ≤ 50 mL/min. La dose di mantenimento raccomandata di cefepime nei pazienti adulti con insufficienza renale è riportata in un'apposita tabella allegata al RCP



Fingolimod: effetto rebound.

La Food and Drug Administration (FDA) avverte che quando il farmaco per la sclerosi multipla fingolimod (Gilenya®) viene interrotto, la malattia può nettamente peggiorare rispetto a prima che il farmaco fosse iniziato o mentre veniva assunto (effetto rebound). Questo peggioramento è raro, ma può portare ad una disabilità permanente.

Gilenya® è un medicinale indicato in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività. In 8 anni dall' approvazione del farmaco in Usa sono stati identificati 35 casi di aumento grave della disabilità accompagnato da nuove lesioni multiple osservate con tomografia a risonanza magnetica ed emerse tra 2 e 24 settimane dopo la fine dell'assunzione.

Si raccomanda agli operatori sanitari di: informare i pazienti prima di iniziare il trattamento circa il potenziale rischio di effetto rebound dopo l'interruzione della terapia; controllare accuratamente i pazienti, se si ritiene necessario sospendere il trattamento con fingolimod, per identificare i segnali rilevanti di un possibile effetto rebound; avvisare i pazienti di rivolgersi immediatamente a un medico se manifestano sintomi nuovi (debolezza, problemi nell'uso delle braccia o delle gambe, cambiamenti nel modo di pensare, nella vista o nell'equilibrio) o peggioramento della malattia dopo la sospensione del farmaco.

I pazienti non devono smettere di prendere il medicinale in autonomia.

FDA - Safety Announcement:

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm626095.htm>

Approfondimento:

JAMA Neurol. 2016 Jul 1;73(7):790-4.

**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.



e riportata nella Nota Informativa di AIFA.

Durante la sorveglianza post marketing sono stati riportati i seguenti eventi avversi gravi: encefalopatia reversibile (disturbi della coscienza che hanno incluso confusione, allucinazioni, stupore, e coma), miocloni, convulsioni (incluso stato epilettico non convulsivo) e/o insufficienza renale. In generale, i sintomi di neurotossicità sono scomparsi dopo la sospensione del trattamento e/o dopo emodialisi; tuttavia alcuni casi hanno avuto esito fatale.

In caso di disturbi neurologici o di peggioramento degli stessi, si può sospettare un sovradosaggio di cefepime; la diagnosi può essere confermata dalle concentrazioni plasmatiche di cefepime.

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



Errori di dosaggio con idarubicina.

I calcoli per la ricostituzione dell'idarubicina cloridrato effettuati considerando la base libera del principio attivo possono portare ad un sovradosaggio. Gli Operatori Sanitari devono sempre eseguire i calcoli per la ricostituzione del medicinale tenendo in considerazione la forma salificata "idarubicina cloridrato".

Prodotto in polvere. Il contenuto dei flaconcini di polvere liofilizzata da 5 mg e 10 mg deve essere disciolto agitando, rispettivamente in 5 ml e in 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili (p.i.), per ottenere una soluzione di idarubicina cloridrato pari a 1 mg/ml. Per esempio, se la dose richiesta è 10 mg di idarubicina cloridrato, è necessario dissolvere 10 mg di idarubicina cloridrato in 10 ml di acqua p.i., per avere una soluzione di idarubicina cloridrato pari a 1 mg/ml. La quantità richiesta della soluzione così ottenuta deve essere prelevata per somministrare la dose appropriata.

Prodotto in soluzione. Nel caso in cui il prodotto sia già disponibile in soluzione (1 mg/ml) ed è necessario somministrare 12 mg di idarubicina cloridrato, sarà sufficiente prelevare 12 ml di soluzione pronta.

La somministrazione deve avvenire mediante cannula di infusione endovenosa a flusso libero di sodio cloruro 0,9% o destrosio al 5%.

Dosaggi molto elevati di idarubicina possono provocare tossicità miocardica acuta entro 24 ore e grave mielosoppressione entro 1-2 settimane; con le antracicline è stata osservata insufficienza cardiaca ritardata che si è manifestata fino a diversi mesi dopo il sovradosaggio.

Nota Informativa Importante:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Zavedos-Idarubicina_Sandoz_DHPC_25.10.2018.pdf

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

Profilo di sicurezza degli inibitori dei check point immunitari.

JAMA fa il punto sul profilo di sicurezza degli inibitori dei check point immunitari (ICI), una delle più innovative e promettenti classe di chemioterapici che comprende anticorpi monoclonali (come ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab) in grado di favorire l'attivazione e la funzione dei linfociti T.

La maggior parte degli effetti avversi è riconducibile a un meccanismo di autoimmunità e l'insorgenza degli stessi è più comune nelle prime 12 settimane, ma si può osservare fino a 6 mesi dopo la fine del trattamento. È in genere acuta e risponde prontamente (1-6 giorni) alla somministrazione di steroidi. Il rischio è dose-dipendente. In caso di mancata risposta agli steroidi, è indicato il trattamento con immunosoppressori. Il ricovero è necessario nel 5-36% dei casi secondo il farmaco utilizzato.

Gli eventi avversi si manifestano a carico di: apparato digerente (colite - 5-25% dei casi - con diarrea acquosa e dolore addominale, a rischio di disidratazione grave e di perforazione; epatite - 1-10% - con possibilità di insufficienza epatica fulminante - <1% dei casi); apparato respiratorio (polmonite - 2-5% dei casi - potenzialmente fatale con tosse

secca, dispnea e ipossia; la comparsa di febbre e di tosse produttiva indicano una sovrainfezione batterica); apparato tegumentario (reazioni cutanee - 30% dei casi - che comprendono in genere prurito, eruzione acneiforme, necrolisi epidermica tossica, ma possono anche coinvolgere le mucose, o presentarsi - <1% dei casi - in forma di dermatite bollosa o di sindrome di Stevens-Johnson); sistema endocrino (ipofisite - circa 10% dei casi - con cefalea, insufficienza surrenale, alterazioni della funzione tiroidea); apparato cardiovascolare (miocardite - <1% dei casi - con decorso fulminante o blando - fatale nel 20-50% dei casi -, talora associata a miosite); sistema nervoso (sindrome di Guillain-Barré, miastenia grave, encefalite - <1% dei casi).

Un altro lavoro pubblicato su The Lancet Oncology e basato sull'archivio di farmacovigilanza dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (Vigibase) ha identificato la miocardite, le malattie pericardiche, le aritmie cardiache e le vasculiti, osservate più spesso negli uomini che nelle donne, come significative tossicità cardiache immuno-correlate associate all'uso degli ICI nella pratica clinica.

Multi-resistenza dello Staphylococcus epidermidis.



Lo Staphylococcus epidermidis è un comune stafilococco gram-positivo, coagulasi negativo (CoNS), normalmente parte della flora microbica presente sulla cute umana. Frequentemente contamina i campioni microbiologici e spesso è responsabile di infezioni correlate all'assistenza (ICA), soprattutto perché in grado di creare biofilm e contaminare dispositivi medici, come catetere venoso centrale, protesi valvolari o protesi ortopediche.

L'antibiotico di scelta, attualmente, è la vancomicina, tuttavia sono stati isolati ceppi di S. epidermidis resistenti anche alla vancomicina. Anche la rifampicina può essere utilizzata, in particolare per il trattamento di infezioni delle artro-protesi. Tuttavia, la terapia deve essere in combinazione con altri antibiotici verso cui sia stata evidenziata sensibilità, per la rapida capacità di sviluppare resistenza alla rifampicina quando usata in monoterapia.

Numerosi sono i ceppi endemici di S. epidermidis multiresistenti diffusi a livello globale nei setting assistenziali. L'aumento rapido del fenomeno della multi-resistenza rappresenta un serio rischio a causa delle limitate opzioni di trattamento, soprattutto per le infezioni a partenza dai dispositivi permanenti e protesici, già difficili da trattare.

Il crescente fenomeno di multiresistenza dello S. epidermidis, anche ad agenti antimicrobici attualmente considerati di prima linea, evidenzia la necessità di un loro uso prudente e quindi l'importanza dell'antimicrobial steward-ship. È altresì fondamentale attuare tutte le pratiche di prevenzione e controllo delle ICA, in particolare durante l'inserimento e l'uso di dispositivi medici.

Approfondimento: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/15-10-2018-RRA-Staphylococcus%20epidermidis%2C%20Antimicrobial%20resistance-World_ZCSyCS.pdf.

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



Le malattie pericardiche si sviluppano nel 56% dei pazienti con cancro del polmone, mentre la miocardite e la vasculite, con tassi rispettivamente del 41% e del 60%, sono più frequenti nei soggetti con melanoma avanzato. Decessi da miocardite, malattia pericardica e vasculite vengono descritti nel 50%, 21% e 6% dei casi, rispettivamente.

La tossicità cardiovascolare appare, quindi, un elemento da tenere in considerazione durante l'utilizzo di questa classe di farmaci.

Approfondimenti:

Johnson DB, et al. JAMA. 2018;320(16):1702-1703.

Salem J-E, et al. Lancet Oncol. 2018; 19:1579-89.

Varricchi G, et al. Lancet Oncol. 2018; 19:1545-6.

Trazodone pari agli antipsicotici atipici per rischio di cadute.



Secondo uno studio di coorte pubblicato sul Canadian Medical Association Journal, il trazodone, frequentemente utilizzato come alternativa agli antipsicotici atipici negli anziani con demenza, non offrirebbe vantaggi per quanto riguarda il rischio di fratture e cadute in questa popolazione. I medici si stanno muovendo nella direzione di diminuire l'uso di antipsicotici, ma il trazodone non dovrebbe essere considerato come un'alternativa più sicura agli antipsicotici atipici, poiché l'uso di tale farmaco è stato associato ad un rischio di cadute e di importanti fratture osteoporotiche paragonabile a quello dei farmaci antipsicotici atipici.

Lo studio ha esaminato i dati relativi a 6.588 pazienti anziani (>66 anni), affetti da demenza, che avevano ricevuto una nuova prescrizione di trazodone e a 2.875 a cui era stato prescritto un antipsicotico atipico (dei quali il 95,2% ha ricevuto una bassa dose di questi farmaci).

Rispetto all'uso di antipsicotici atipici, l'uso di trazodone è stato associato a tassi simili di cadute o fratture osteoporotiche maggiori (rapporto di rischio pesato [HR] 0,89, intervallo di confidenza (IC) al 95% [0,73-1,07], frattura osteoporotica maggiore (HR 1,03, IC 95% 0,73-1,47), cadute (HR 0,91, IC 95% 0,75-1,11) e fratture dell'anca (HR 0,92, IC 95% 0,59-1,43). L'uso di trazodone è stato associato ad un più basso tasso di mortalità (HR 0,75, IC 95% 0,66-0,85).

Un editoriale evidenzia come ci siano prove a favore del fatto che gli approcci non farmacologici (interventi comportamentali, ambientali e di supporto al caregiver) abbiano un effetto maggiore di molte terapie con farmaci psicotropi.

Approfondimento: CMAJ 2018 November 26;190:E1376-83. doi: 10.1503/cmaj.180551.

Interazioni tra farmaci: dannose, ma non sempre.

Medici di famiglia, pediatri e farmacisti sono i principali attori della gestione dei farmaci a beneficio dei pazienti. A partire da questo assunto l'AIFA ha ritenuto di aggiornare il "Documento Programmatico Medicina Generale- AIFA", già redatto nel 2013, ampliandolo all'ambito più vasto del territorio, con il coinvolgimento dei medici di famiglia, dei pediatri e dei farmacisti.

Il documento, nell'ambito dell'analisi dei fattori che possono favorire l'uso appropriato, efficace e sicuro, nonché efficiente dei farmaci, analizza il tema delle interazioni farmacologiche nei pazienti pluritrattati. L'aumento del numero di farmaci assunti aumenta il rischio di interazioni; l'interazione tra farmaci è, dunque, un tema centrale che deve essere analizzato nei suoi risvolti sia positivi che negativi.

Il tema richiama, per riflesso, l'idea che le interazioni farmacologiche siano sempre da evitare perché causa frequente di reazioni avverse. Alcune associazioni di farmaci sono, invece, ritenute razionali e necessarie per trattare in modo appropriato sottogruppi selezionati di pazienti per i quali la monoterapia è inadeguata o insufficiente (es. paziente iperteso) oppure quando, per effetto di un'azione sinergica, consentono di ridurre le dosi dei singoli principi attivi e di raggiungere il target terapeutico con minori rischi di effetti collaterali (es. ezetimibe e una statina).

Più discutibile è il caso di un farmaco associato esclusivamente per ridurre o controllare le reazioni avverse di un altro, senza che vi sia una reale sinergia d'azione, anche per via del fenomeno conosciuto in letteratura come "cascata delle prescrizioni".

Le interazioni tra farmaci possono comportare differenti livelli di rischio di conseguenze negative. In base al grado di tale rischio le associazioni possono essere classificate in:

1. Le "associazioni potenzialmente pericolose" sono quelle che sicuramente espongono il paziente a gravi rischi clinici: aumento del rischio di aritmie ventricolari quando l'amiodarone è somministrato con sulfametossazolo e trimetoprim, sotalolo, moxifloxacina,

amisulpride, aloperidolo, fenotiazine, pimozide, mizolastina; aumento del rischio di rhabdmiolisi con l'associazione di itraconazolo, fibrati e macrolidi con la simvastatina; allungamento del tratto QT con l'associazione claritromicina e alfuzosina o itraconazolo.

2. Tra le "associazioni che è meglio evitare" o utilizzare solo in casi particolari e con precauzione: anticoagulanti orali e FANS (rischio di emorragie); litio e ACE-inibitori o FANS (intossicazione da litio potenzialmente letale); diuretici risparmiatori di potassio e ACE-inibitori (grave iperkaliemia e aritmie).

3. Tra le "associazioni che richiedono precauzioni": per



anticoagulanti orali e amiodarone è necessario monitorare regolarmente e spesso l'INR per il rischio di emorragie; per fluorochinoloni e sulfaniluree è richiesto di monitorare spesso la glicemia per il rischio di iper- o ipo-glicemia.

4. Le "associazioni da tenere in considerazione" non prevedono particolari precauzioni ed è a discrezione del prescrittore decidere se l'associazione è appropriata: associazione tra anticolinergici con effetto additivo (es. anticolinergico broncodilatatore e anticolinergico per l'ipertrofia prostatica); associazione tra farmaci citostatici.

Approfondimento: AIFA – Documento Programmatico

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/documento_programmatico_MG_PLS_F_2018.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 593501

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!

