



ASL VC



NEW

FARMACOVIGILANZA FLASH



RISK
Management

RACCOLTA

VOLUME 3.

ANNO 2019.

**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 3 • 2019 • Raccolta dei numeri



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 3, No. 1, Gennaio 2019



Contraccettivi ormonali combinati e rischio TEV.

I contraccettivi ormonali combinati (COC) contenenti dienogest/etinilestradiolo sono autorizzati per la contraccezione ormonale orale e il trattamento dell'acne volgare moderato nelle donne che decidano di usare la contraccezione orale.

Una recente meta-analisi di quattro studi osservazionali ha dimostrato che i COC contenenti dienogest/etinilestradiolo (DNG/EE) erano associati a un rischio leggermente superiore di TEV rispetto ai COC contenenti levonorgestrel/etinilestradiolo (LNG/EE). Tutti e quattro gli studi inclusi nella meta-analisi erano ampi studi osservazionali, prospettici, controllati, che seguivano una serie di coorti. Complessivamente, il set di soggetti analizzati includeva dati provenienti da 228.122 utilizzatrici di contraccettivi ormonali. I partecipanti allo studio europeo hanno utilizzato DNG/EE e LNG/EE (usando solo preparazioni con 30 µg di EE) per un totale di 38.708 donne-anno e di 45.359 donne-anno, rispettivamente.

La meta-analisi ha evidenziato un rapporto di rischio aggiustato di 1,57 (IC 95% 1,07-2,30) per il rischio di TEV con DNG/EE rispetto al LNG/EE. Sulla base di questi risultati, il rischio annuale di TEV nelle donne che assumono DNG/EE è stimato in 8-11 casi di TEV per 10.000 donne. Il rischio annuale di TEV nelle donne sane che utilizzano un contraccettivo ormonale combinato che contiene etinilestradiolo più levonorgestrel, norgestimato o noretisterone è stimato in 5-7 casi di TEV ogni 10.000 donne per anno. Il rischio annuale di TEV in donne sane che non utilizzano un contraccettivo ormonale combinato è stimato a 2 casi di TEV per 10.000 donne per anno.

Molti studi hanno valutato il rischio di TEV (trombosi venosa profonda, embolia polmonare) tra le utilizzatrici di diversi COC. Sulla base della totalità dei dati, si è concluso che il rischio di TEV differisce leggermente tra i medicinali, con un rischio inferiore per quelli contenenti i progestinici levonorgestrel, noretisterone e

In questo numero.

Contraccettivi ormonali combinati: rischio TEV.	1
Acidi grassi Omega-3 in prevenzione secondaria.	2
Metamazolo: dose massima e controindicazioni.	2
Tiamazolo: pancreatite acuta e contraccezione.	2
La fitovigilanza è disponibile on-line.	3
TOS trans-dermica e TEV: meno rischi.	3
Ceftriaxone: epatiti negli over 75.	3
Tramadolo: interazioni farmacologiche.	4

norgestimato.

I medici prescrittori devono essere a conoscenza delle informazioni più aggiornate sul medicinale e delle linee guida in materia, al momento di definire il tipo di contraccettivo più appropriato per ogni donna. L'uso di qualsiasi COC aumenta il rischio di TEV rispetto al non uso. Il rischio di TEV è più elevato durante il primo anno di utilizzo di qualsiasi COC o quando se ne ricominci 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 tutte le donne che presentano segni e sintomi deve essere chiesto se stanno assumendo altri medicinali o se stanno utilizzando un contraccettivo ormonale combinato.

La decisione di utilizzare un medicinale diverso da quello con un più basso rischio di TEV deve essere presa solo dopo una discussione con la donna per assicurarsi che abbia compreso il rischio di TEV associato all'uso di COC contenenti dienogest e come i fattori di rischio individuali possano contribuire all'insorgenza di TEV.

Nota Informativa Importante AIFA:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_NII_COC_02.01.2019.pdf

Documenti di orientamento aggiornati sui COC.

Sono stati appositamente aggiornati i documenti di orientamento per contribuire a facilitare i consulti tra medico e paziente, tra cui:

- una [lista di controllo](#) (checklist) che i medici prescrittori possono consultare con la donna al fine di prescrivere il COC in modo appropriato;
- una [scheda informativa](#) per la donna sui COC e sul rischio 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.



Acidi grassi omega-3: no in prevenzione secondaria di infarto e ictus.

I medicinali a base di acidi grassi omega-3 contengono gli acidi grassi acido eicosapentaenoico (EPA) a acido docosaesaenoico (DHA) che si trovano comunemente nell'olio di pesce. Sono assunti per via orale e 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, ad una dose di 1 g al giorno.

In seguito ad una rivalutazione richiesta dell'Agenzia Svedese per i medicinali, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha concluso che i medicinali a base di acidi grassi omega-3 non sono efficaci nel prevenire la ricorrenza di problemi cardiaci e circolatori in pazienti che hanno avuto un infarto; pertanto, questi medicinali non saranno più autorizzati per tale uso poiché il rapporto rischio/beneficio di questi medicinali nel prevenire la recidiva di malattie cardiache o ictus è ora negativo.

La rivalutazione condotta dal CHMP si è basata su tutti i dati disponibili sull'efficacia dei medicinali a base di acidi grassi omega-3 in questa indicazione. La revisione ha esaminato i risultati dello studio in aperto "GISSI Prevenzione" condotto nel 1999 che supportava l'autorizzazione iniziale di questi medicinali, nonché studi di coorte retrospettivi, studi clinici randomizzati controllati più recenti e risultati di meta-analisi.

La revisione ha concluso che, mentre era stata osservata nello studio originale in aperto "GISSI Prevenzione" una piccola riduzione



del rischio relativo, tali effetti benefici non sono stati confermati in studi randomizzati controllati più recenti.

Nei pazienti in trattamento con medicinali a base di acidi grassi omega-3 per ridurre il rischio di problemi cardiaci, sarà necessario individuare la migliore opzione di trattamento alternativo.

I pazienti in terapia con medicinali a base di acidi grassi omega-3 per ridurre i livelli di trigliceridi nel sangue potranno continuare il trattamento in quanto questa rivalutazione non influisce sull'autorizzazione dei medicinali a base di acidi grassi omega-3 nel trattamento dell'ipertrigliceridemia.

Comunicazione EMA:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Omega_3_EMA_14.12.2018.pdf



Metamizolo: dose massima e controindicazioni.

Il metamizolo, noto anche come dipirone, è un analgesico (antidolorifico) che può anche alleviare la febbre e lo spasmo muscolare. È stato usato per molti decenni nell'UE per via orale, come supposte o per iniezione, per trattare il dolore severo e la febbre che non possono essere controllati con altri trattamenti.

A seguito di una revisione richiesta dalla Polonia, il Comitato per i medicinali ad Uso Umano (CHMP) dell'EMA raccomanda che la dose massima giornaliera del medicinale e le controindicazioni relative al suo utilizzo durante la gravidanza o nelle donne che allattano al seno siano armonizzate per tutti i prodotti sul mercato dell'UE.

Le raccomandazioni dell'EMA comprendono l'impostazione di una dose singola massima per bocca di 1 g, somministrata fino a 4 volte al giorno (dose giornaliera massima di 4 g), in pazienti di età pari o superiore ai 15 anni. Il trattamento dovrebbe iniziare alla dose minima raccomandata e dovrebbe essere aumentata solo se necessario. Se somministrato per iniezione, la dose giornaliera totale non deve superare i 5 g. Le dosi nei pazienti più giovani dovrebbero essere basate sul loro peso corporeo, ma alcuni prodotti potrebbero non essere adatti a causa del loro dosaggio.

La revisione ha trovato alcune prove di effetti sui reni e sulla circolazione del feto se il medicinale viene usato negli ultimi 3 mesi di gravidanza e pertanto il medicinale non deve essere usato in questo periodo. Come precauzione, il metamizolo non deve essere usato durante l'allattamento perché il bambino può ricevere elevate quantità di medicinale rispetto al suo peso attraverso il latte.

Comunicazione EMA:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Metamizole_Art-31_EMA_14.12.2018.pdf



Tiamazolo: pancreatite acuta e contraccezione.

I medicinali a base di tiamazolo (metimazolo) vengono utilizzati nella terapia medica dell'ipertiroidismo.

Sono stati segnalati casi post-marketing di pancreatite acuta con l'utilizzo di medicinali a base di tiamazolo, con probabile eziologia di tipo immunologico.

Nel caso in cui un paziente presenti pancreatite acuta, il trattamento con tiamazolo deve essere interrotto immediatamente. Dato che la riesposizione potrebbe determinare il ripresentarsi della pancreatite acuta, con un più rapido tempo di insorgenza, questo medicinale non deve essere somministrato a pazienti con storia di pancreatite acuta in seguito all'assunzione di tiamazolo.

Una nuova revisione dei risultati di studi epidemiologici e dei casi spontanei rafforza l'evidenza che il tiamazolo sia sospettato causare malformazioni congenite quando somministrato durante la gravidanza, in particolare nel primo trimestre e ad alte dosi.

Le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con tiamazolo. L'ipertiroidismo nelle donne in gravidanza deve essere trattato adeguatamente per prevenire gravi complicazioni nella madre e nel feto.

Il tiamazolo deve essere somministrato durante la gravidanza soltanto a seguito di una rigorosa valutazione del rapporto beneficio/rischio per ogni singolo caso e solo alla dose efficace più bassa senza somministrazione supplementare di ormoni tiroidei. Si raccomanda un monitoraggio attento della madre, del feto e del neonato.

Nota Informativa Importante:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Thiamazole_carbimazole_IT_16.01.2019.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!

Anche la fitovigilanza è ora disponibile on-line.

Il sempre maggiore numero di persone che fa uso dei prodotti di derivazione naturale e la sempre più diffusa pubblicità (non contrapposta a una corretta comunicazione sui potenziali rischi) pone l'esigenza di un attento monitoraggio del loro livello di attività nelle varie fasce di popolazione per rilevare eventuali effetti inattesi o reazioni avverse.

È attivo il sistema "VigiErbe" per segnalare, online, le sospette reazioni avverse che si verificano dopo l'assunzione di integratori alimentari, prodotti erboristici, preparazioni magistrali (per esempio a base di cannabis per uso medico), medicinali omeopatici privi di AIC e altri prodotti di origine naturale.

La segnalazione spontanea delle sospette reazioni avverse associate a integratori e agli altri prodotti sopra elencati è uno strumento fondamentale nella sorveglianza del profilo di rischio, spesso in assenza di solide evidenze di benefici associati a questi prodotti.

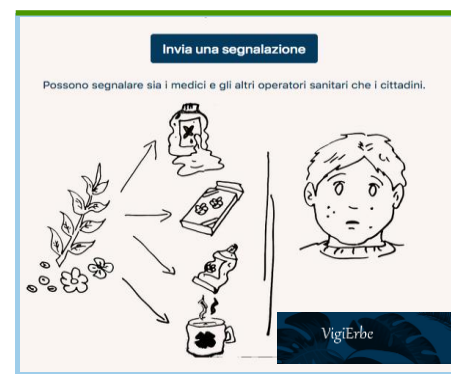
Il problema principale in questo contesto è la sottosegnalazione, che è anche legata alle difficoltà tecniche e "burocratiche" che possono ostacolare l'invio della segnalazione. Nella sorveglianza dei farmaci

la normativa europea ha spinto fortemente nel coinvolgimento diretto dei cittadini, ma ha anche suggerito agli Stati membri di investire risorse nel trovare metodi alternativi alla segnalazione rispetto al modulo cartaceo.

Molti Paesi hanno attivi sistemi per la segnalazione online, che affiancano i sistemi tradizionali di segnalazione. Dove viene attivata, la segnalazione online mostra un impatto molto positivo sul numero di segnalazioni ricevute. Gli strumenti di accesso alle informazioni sul web sono in continua evoluzione, l'utilizzo di sistemi mobili è ormai prevalente rispetto al classico PC.

In questo ambito, importanti progetti europei hanno valutato l'efficacia di specifiche app per smartphone sia per la segnalazione che per l'informazione sulle reazioni avverse. Per quanto riguarda i prodotti naturali, omeopatici o integratori la raccolta delle segnalazioni in alcuni Paesi (ad esempio nel Regno Unito e in Olanda) utilizza gli stessi strumenti online dei medicinali convenzionali.

In Italia il sistema di fitosorveglianza è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità in



collaborazione con l'AIFA e con il Ministero della Salute. Il sistema di fitosorveglianza ha raccolto in questi anni oltre 1.700 segnalazioni spontanee, in larga parte provenienti da operatori sanitari, tutte compilate sul modulo cartaceo, inviato per fax o email.

Dal 12 dicembre del 2018 è attivo invece il sito Vigierbe (www.vigierbe.it) dove è possibile inviare la segnalazione online. Il sito, è raggiungibile e utilizzabile sia da sistemi fissi che mobili e non prevede la registrazione per l'utilizzo.



Terapia ormonale sostitutiva transdermica e TEV: meno rischi?



Nel 2015, in risposta a un dimezzamento dell'uso della terapia ormonale sostitutiva dopo che due ampi studi avevano sollevato preoccupazioni circa il profilo di sicurezza della terapia stessa, il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ha pubblicato la sua prima linea guida su diagnosi e gestione di sintomi della menopausa nel Regno Unito. La linea guida raccomanda ulteriori ricerche sui rischi della terapia ormonale sostitutiva contenente diversi tipi di progestinici in combinazione con estrogeni. Nel documento è stato inoltre rilevato che il rischio di tromboembolismo (TEV) appare maggiore per i preparati orali che per il trattamento transdermico.

Per meglio valutare l'associazione tra rischio di TEV e uso di differenti tipi di terapia, i ricercatori, utilizzando alcuni database di ricerca in ambito di cure primarie nel Regno Unito, hanno accoppiato i dati di 80.000 donne, con un primo evento TEV verificatosi tra il 1998 e il 2017, a 390.000 controlli senza eventi. Il 7,2% dei casi e il 5,5% dei controlli avevano ricevuto prescrizioni per una terapia ormonale nei 90 giorni precedenti l'evento TEV. La terapia orale con solo estrogeno è risultata associata a un aumento del rischio per TEV (odds ratio [OR]: 1,4), e lo stesso è stato visto per quella con estrogeno più progestinico orale (OR: 1,7). In quest'ultimo caso il rischio maggiore si è riscontrato con estrogeno equino coniugato in aggiunta a medrossiprogesterone acetato (OR: 2,1) e quello inferiore con l'uso di estradiolo e didrogesterone (OR: 1,18). Nessuna preparazione transdermica invece è risultata associata a TEV (OR: 0,93, 95% CI: 0,87 - 1,01).

Approfondimento: Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. *BMJ* 2019;364:k4810.

Segnali dall'OMS: ceftriaxone ed epatite negli anziani.



Ceftriaxone è un antibiotico β -lattamico che inibisce la sintesi della parete cellulare batterica ancorandosi alle "proteine che legano la penicillina (PBP)". È usato nel trattamento di una grande varietà di infezioni. Le reazioni avverse (ADR) più frequentemente riportate per ceftriaxone sono eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, diarrea, rash e aumento degli enzimi epatici.

In VigiBase, il database globale dell'OMS che raccoglie le segnalazioni di ADR, ci sono 67 casi di epatite associate a ceftriaxone in pazienti di età ≥ 75 anni, provenienti da Australia, Francia, Germania, Italia, Repubblica di Corea, Singapore, Spagna e Stati Uniti.

Ceftriaxone era il solo farmaco sospetto in 27 di questi casi. Il tempo di insorgenza andava dallo stesso giorno della somministrazione a circa quattro mesi, con una mediana di sei giorni. In 53 l'esordio variava dallo stesso giorno a 17 giorni. L'esito è stato riportato in 59 segnalazioni. I pazienti sono stati segnalati come guariti o migliorati in 52 casi e non guariti nei restanti. Nei pazienti guariti o migliorati, il farmaco era sospeso in 50 casi. Il tempo di insorgenza e la guarigione/miglioramento dopo la sospensione del farmaco sono altamente suggestivi di un effetto farmaco-indotto. Inoltre, il riassunto delle caratteristiche del prodotto riporta l'aumento degli enzimi epatici e ci sono casi di questo tipo in letteratura.

In conclusione, anche se l'epatite può avere altre possibili cause in alcuni pazienti di questa serie, l'uso di ceftriaxone sembra la ragione più probabile.

Approfondimento: WHO Pharmaceuticals Newsletter. 2018;6:24-30.

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

Tramadolo: principali interazioni farmacologiche.



Bupropione diminuisce gli effetti analgesici di tramadolo, codeina e etilmorfina. Il rischio di effetti noradrenergici (es. tachicardia e ipotensione posturale) può essere aumentato. È consigliato di evitare la combinazione, scegliendo un analgesico diverso da tramadolo, etilmorfina o codeina, come ad esempio morfina, buprenorfina o fentanil. Tramadolo, codeina ed etilmorfina sono profarmaci e la formazione dei metaboliti attivi da parte del CYP2D6 è un prerequisito per l'effetto oppioide. È stato dimostrato che bupropione è un potente inibitore dell'attività del CYP2D6.

Carbamazepina può ridurre e accorciare l'effetto analgesico di tramadolo. Tramadolo, invece, può ridurre la soglia delle convulsioni. La combinazione dovrebbe essere evitata, se possibile. In caso di uso concomitante, monitorare attentamente la risposta analgesica a tramadolo. Considerare la combinazione di codeina con oxcarbazepina, lamotrigina o gabapentina, che hanno minor probabilità di interazione, al posto di carbamazepina. Il meccanismo di interazione non è determinato: è possibile l'induzione del metabolismo di tramadolo da parte di carbamazepina.

Dabigatran. Il rischio di sanguinamento è aumentato. Si raccomanda cautela nei pazienti in trattamento concomitante con inibitori di trombina diretti e inibitori della ricaptazione della serotonina a causa del rischio di sanguinamenti. Se l'uso concomitante non può essere evitato considerare la gastroprotezione. L'effetto è sinergistico sull'emostasi.

Fluoxetina può determinare una diminuzione dell'effetto analgesico del tramadolo. L'uso concomitante di agenti serotoninergici (es. SSSRI, duloxetina) e tramadolo potrebbe anche provocare il rischio di sindrome da serotonina. È meglio evitare la combinazione, scegliendo un analgesico che non sia tramadolo, etilmorfina o codeina, per es. buprenorfina. Il tramadolo è un profarmaco e la formazione del metabolita attivo M1 dal CYP2D6 è un prerequisito dell'effetto oppioide. La fluoxetina, la paroxetina e la duloxetina inibiscono tutti questo enzima. La combinazione

potrebbe causare la sindrome da serotonina, in quanto entrambi i farmaci inibiscono la ricaptazione della serotonina, e anche il tramadolo aumenta il rilascio di serotonina.

Venlafaxina. L'uso concomitante di tramadolo e altri farmaci serotoninergici può provocare sindrome serotoninergica. Scegliere un analgesico alternativo che non aumenti l'attività serotoninergica, es. codeina. Il (+)enantiomero di tramadolo aumenta il rilascio e inibisce il reuptake di serotonina. Se un'altra sostanza serotoninergica viene usata contemporaneamente a tramadolo c'è il rischio di iperattività serotoninergica e sindrome serotoninergica.



Sono stati pubblicati diversi case report riguardanti il cotrattamento con tramadolo e altri farmaci che aumentano l'attività serotoninergica e che hanno portato allo sviluppo di sindrome serotoninergica, es. tramadolo e paroxetina, tramadolo e fluoxetina, tramadolo e sertralina, tramadolo, venlafaxina e mirtazapina, tramadolo e amitriptilina.

Warfarin. L'effetto ipoprotrombinemico di warfarin e il rischio di sanguinamento possono essere aumentati in caso di uso concomitante con tramadolo. La combinazione dovrebbe essere evitata. Codeina può essere usata al posto di tramadolo per evitare l'interazione. I meccanismi alla base dell'aumento del tempo di protrombina non sono noti, ma tramadolo può inibire l'aggregazione piastrinica e aumentare il rischio emorragico.

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

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.

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

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

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

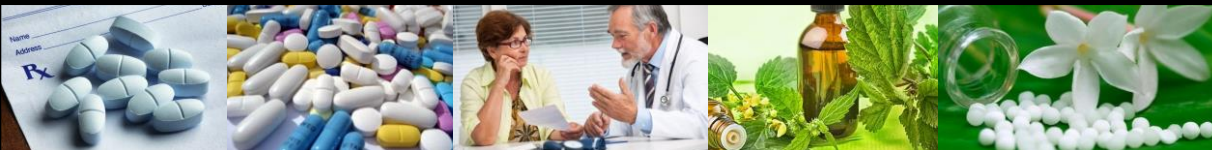


ASL VC



NEW

FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 3, No. 2, Febbraio 2019

RISK Management

Farmaci e sindrome del QT lungo.

La sindrome da QT allungato (LQTS) raramente è congenita (associata a specifiche mutazioni genetiche); per lo più si manifesta come conseguenza di fattori legati al paziente (età avanzata e alcuni squilibri idroelettrolitici) o viene indotta da farmaci. Sebbene l'incidenza di questo effetto indesiderato sia relativamente bassa, il fatto che coinvolga farmaci di largo impiego lo rende un problema rilevante dal punto di vista clinico. È stato infatti stimato che oltre il 3% di tutte le prescrizioni di medicinali riguardanti farmaci che possono causare questo effetto indesiderato. Se sono ben noti i potenziali effetti avversi sul tratto QT di molti farmaci antiaritmici, in quanto strettamente correlati alla loro azione farmacologica, lo sono molto meno quelli di diversi farmaci prescritti per indicazioni non cardiache.

L'intervallo QT dell'elettrocardiogramma è la manifestazione elettrocardiografica della depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare. L'attività elettrica del cuore dipende essenzialmente dal flusso di ioni sodio, calcio e potassio attraverso i rispettivi canali presenti sulla membrana delle cellule del miocardio. Alterazioni del flusso di questi ioni si traducono in alterazioni dell'attività elettrica del cuore con conseguente aumento del rischio di aritmie, che possono mettere a repentaglio la vita del paziente. In particolare, la sindrome del QT lungo (LQTS) è dovuta ad un prolungamento della durata dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma che dipende da un ritardo nella ripolarizzazione dei ventricoli. Questo prolungamento predispone ad una forma di aritmia potenzialmente fatale nota come torsione di punta (torsade de pointes - TdP) che, fortunatamente però, è un'evenienza rara.

Un elenco completo dei farmaci che inducono o possono indurre TdP è disponibile sul sito gestito dal Center for Research on Therapeutics University of Arizona, costantemente aggiornato; in base alle evidenze accumulate. All'interno di questa lista i farmaci sono suddivisi per probabilità di rischio.

1. Farmaci che prolungano l'intervallo QT e sono chiaramente associati a un rischio noto di TdP, anche se assunti come raccomandati.
2. Farmaci che possono causare un prolungamento del QT; ma al momento mancano chiare evidenze di correlazione ad un aumento del rischio di TdP, quando assunti come raccomandati.
3. Farmaci associati a rischio di TdP solamente in determinate condizioni d'uso (dose eccessiva, ipokaliemia) o nel caso in cui si creino condizioni che facilitano o inducono TdP (inibizione del metabolismo di un farmaco che prolunga il QT o in caso di disturbo elettrolitico che induce TdP).
4. Farmaci da evitare in caso di LQTS di origine congenita.

In questo numero.

Farmaci e sindrome del QT lungo.	1
Olaratumab: nessun nuovo paziente.	2
Ac. desossicolico: necrosi del sito di iniezione.	2
Inibitori SGLT2: gangrena di Fournier.	2
Sicurezza dei cardiovascolari in gravidanza.	3
Herpes zooster: sicuro il nuovo vaccino.	3
Antibiotici β -lattamici e gravi reazioni cutanee.	3
Anticoagulanti diretti: rischio di sanguinamento.	4

Principi attivi appartenenti alla medesima classe terapeutica possono avere livelli di "rischio" diverso; pertanto, in taluni casi, è possibile sostituire un farmaco a rischio maggiore con un altro di efficacia sovrapponibile e più sicuro. Tranne poche eccezioni (antiaritmici di classe IA come disopiramide e procainamide), il prolungamento del QT è un effetto dose-dipendente, ovvero il farmaco aumenta l'intervallo QT in rapporto all'incremento della sua concentrazione plasmatica. Per la maggior parte dei farmaci, il rischio è legato soprattutto alla possibilità che vi sia una somma di effetti quali:

- la presenza di eventuali condizioni del paziente che possono predisporre ad un maggior rischio di LQTS, quali: sesso femminile, età avanzata, alterazioni elettrolitiche (ipokaliemia, ipomagnesemia, ipocalcemia) e presenza di patologie cardiache preesistenti (es. insufficienza cardiaca congestizia, bradicardia, ipertrofia del ventricolo sinistro); inoltre, ad una data dose di farmaco, alcuni soggetti mostrano una maggiore propensione a sviluppare LQTS rispetto ad altri e ciò ha indotto ad ipotizzare una predisposizione genetica;
- la concomitante assunzione di più farmaci che allungano il QT: il rischio aritmogeno può aumentare nel caso in cui vengano associati due farmaci che possiedono entrambi la capacità di prolungare il QT, come avviene ad esempio quando ad una terapia cronica con un antiaritmico si aggiunge una terapia, anche a breve termine, con un macrolide.
- l'associazione di un farmaco che prolunga il QT con un altro farmaco inibitore del sistema enzimatico citocromo P450 (ad es. antimicotici azolici, antiretrovirali, SSRI) che ne causa l'aumento della concentrazione plasmatica. I macrolidi, ad esempio, possono causare un prolungamento del QT con un meccanismo duplice: sia per una propensione intrinseca a prolungare l'intervallo QT sia per l'inibizione del metabolismo di altri farmaci pro-aritmici.

Approfondimento: www.azcert.org

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.



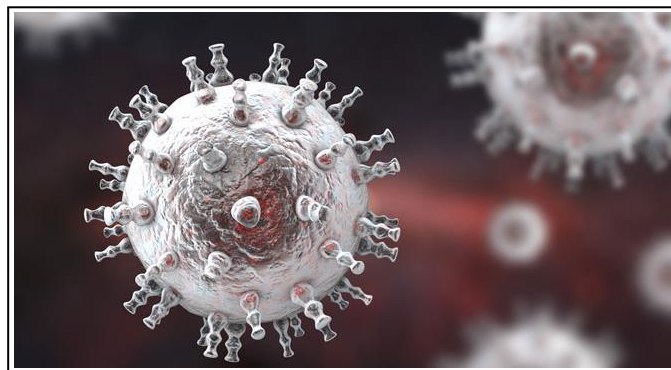
Olaratumab nel sarcoma dei tessuti molli: nessun nuovo paziente.

Lartruvo® (olaratumab) ha precedentemente dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza globale nel sarcoma dei tessuti molli in uno studio randomizzato di Fase 2 condotto solo negli Stati Uniti, che ha portato ad un'approvazione accelerata da parte della FDA e all'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) condizionata da parte dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).

L'approvazione definitiva è stata subordinata alla verifica del beneficio clinico nello studio di conferma ANNOUNCE.

Lo studio ANNOUNCE non ha confermato il beneficio clinico di Lartruvo® in combinazione con doxorubicina rispetto a doxorubicina, uno standard di trattamento. Nello specifico, lo studio non ha raggiunto l'obiettivo primario di prolungare la sopravvivenza nella popolazione totale (HR: 1,05; mediana 20,4 vs 19,7 mesi rispettivamente per Lartruvo® + doxorubicina e doxorubicina) o nella sotto-popolazione con leiomiomasarcoma (LMS) (HR: 0,95; mediana 21,6 vs 21,9 mesi rispettivamente per Lartruvo® + doxorubicina e doxorubicina). Non vi è stato alcun beneficio clinico negli obiettivi secondari di efficacia (sopravvivenza libera da progressione nella popolazione totale: HR 1,231 p-value 0,042, mediana 5,42 mesi vs 6,77 mesi rispettivamente per Lartruvo® + doxorubicina e doxorubicina). Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza e il profilo di sicurezza era comparabile tra i bracci di trattamento.

Poiché questo studio non ha confermato il beneficio clinico, il produttore sta esaminando i risultati completi dello studio



ANNOUNCE e sta lavorando con le autorità regolatorie per determinare i passi successivi appropriati per Lartruvo®; l'EMA ha avviato una revisione del medicinale.

Mentre sono in corso queste valutazioni, i pazienti che attualmente stanno ricevendo Lartruvo® possono, in accordo con il proprio medico, continuare la terapia in corso se stanno avendo beneficio clinico.

Tuttavia, i risultati dello studio ANNOUNCE non supportano l'inizio del trattamento con Lartruvo® di nuovi pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli.

Nota Informativa Importante:

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



Acido desossicolico: necrosi del sito di iniezione.

Belkyra® (acido desossicolico) è indicato per il trattamento della convessità o pienezza, da moderata a grave, associata a grasso sottomentoniero in soggetti adulti, quando la presenza di grasso sottomentoniero abbia un importante impatto psicologico sul paziente.

Casi di ulcerazione del sito di iniezione e necrosi del sito di iniezione sono stati riportati nel contesto dell'esperienza post-marketing. Tra questi, alcuni casi hanno riportato esplicitamente una grave necrosi al sito di iniezione, inclusi casi di necrosi delle arterie del sito di iniezione. Nella maggior parte dei casi è stato segnalato che il tempo di insorgenza dei primi sintomi e/o della necrosi si verifica entro 1 settimana dopo la somministrazione.

In alcuni di questi casi, potrebbe aver avuto un ruolo una tecnica di iniezione errata (ad es. iniezione superficiale, iniezione intravascolare e mancato utilizzo di una griglia di marcatura cutanea).

Belkyra® deve essere iniettato a profondità intermedia nel tessuto adiposo preplatismatico sottocutaneo nell'area sottomentoniera. Deve essere evitata un'iniezione intradermica, intramuscolare o intravascolare. Durante l'iniezione, l'ago non deve essere estratto dal grasso sottocutaneo, poiché ciò potrebbe aumentare il rischio di esposizione intradermica e potenziale ulcerazione e necrosi cutanea.

Belkyra® non deve mai essere nuovamente somministrato se si verificano ulcere o necrosi del sito di iniezione e deve essere somministrato solo da medici con qualifiche adeguate, esperienza nel trattamento e conoscenza dell'anatomia sottomentoniera.

Comunicazione EMA:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/DHPC_Belkyra_IT_11.01.2019.pdf



Inibitori del SGLT2: gangrena di Fournier.

Gli inibitori del SGLT2 sono indicati per il trattamento del diabete di tipo 2.

Sono stati segnalati casi di gangrena di Fournier in associazione all'intera classe di inibitori del SGLT2. La gangrena di Fournier è un'infezione rara ma grave e potenzialmente pericolosa per la vita.

Sebbene il diabete mellito rappresenti un fattore di rischio per l'insorgenza della gangrena di Fournier, alcune segnalazioni riportate dopo l'immissione in commercio sono ritenute possibilmente correlate all'uso degli inibitori del SGLT2.

È noto che la gangrena di Fournier si verifica quasi esclusivamente negli uomini; tuttavia, in associazione all'impiego di inibitori del SGLT2, è stata segnalata anche nelle donne.

La comparsa di infezione urogenitale o di ascesso perineale può precedere l'insorgenza di fascite necrotizzante.

È, pertanto, necessario raccomandare ai pazienti in trattamento con inibitori del SGLT2 di richiedere urgenti cure mediche se si manifestano forte dolore, dolorabilità, eritema o gonfiore nella zona genitale o perineale in associazione a febbre o malessere.

In caso di sospetta gangrena di Fournier, bisogna interrompere immediatamente la somministrazione dell'inibitore del SGLT2 e avviare tempestivamente un trattamento (compresi antibiotici e sbrigliamento chirurgico).

I casi di sospetta gangrena di Fournier correlati all'uso di inibitori SGLT2 dovranno essere tempestivamente segnalati.

Nota Informativa Importante:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/RISK_OF_FOURNIER-S_GANGRENE-IT_21.01.2019.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!

Sicurezza dei farmaci cardiovascolari in gravidanza.



È stata pubblicata sul "Journal of American College of Cardiology", una review che ha preso in considerazione molto dettagliatamente l'uso dei farmaci per le malattie cardiovascolari nelle donne in gravidanza, fornendo utili informazioni per il loro uso in sicurezza.

Il team dei ricercatori guidato da Dan Halpern, direttore del Programma per le Malattie Cardiache Congenite nell'Adulto presso il NYU Langone Health di New York, ha riepilogato i dati disponibili, le linee guida e le raccomandazioni riguardanti l'uso di farmaci cardiovascolari durante la gravidanza. La prima parte del documento fornisce una panoramica della portata del problema delle malattie cardiovascolari in questo contesto e dei cambiamenti emodinamici e farmacologici che si verificano durante la gravidanza.

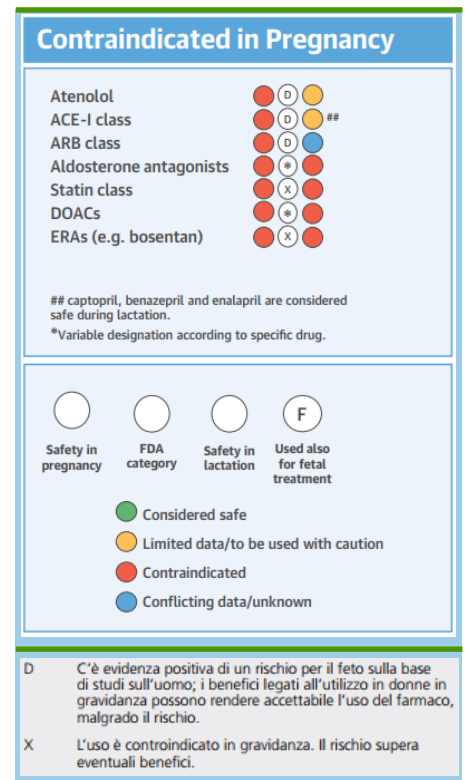
Vengono poi messi in evidenza vari tipi di farmaci, inclusi antiaritmici, farmaci per l'ipertensione e l'insufficienza cardiaca, statine e altri farmaci ipolipemizzanti, antiplastrinici e anticoagulanti, terapie per cardiopatie valvolari, cardiopatia ischemica, ipertensione polmonare e malattie del tessuto connettivo.

C'è anche un'illustrazione centrale con codici colorati che consente ai medici di vedere rapidamente quali farmaci sono considerati sicuri durante la gravidanza o l'allattamento, quali dovrebbero essere usati con cautela a causa di dati limitati, quelli controindicati o che hanno dati contrastanti o sconosciuti riguardo un determinato uso (*una parte è riprodotta qui a destra*).

Come riferimento, gli autori utilizzano la classificazione dei farmaci ABCDX dell'US Food and Drug Administration, utilizzata per 35 anni e ora abbandonata.

Gli autori descrivono un approccio generale per l'utilizzo di farmaci cardiovascolari durante la gravidanza e l'allattamento, iniziando con la necessità di determinare la necessità, l'urgenza, i tempi durante la gestazione e l'effetto avverso fetale del farmaco. Poiché la maggior parte dei farmaci si trasferiscono nel latte, dovrebbero essere considerati anche gli effetti sui neonati e dovrebbe essere usata la dose minima efficace.

La donna dovrebbe essere informata su rischi e benefici delle terapie cardiovascolari che le vengono proposte.



Approfondimento: Halpern D.G. et al. J Am Coll Cardiol 2019;73:457-76.

Herpes zoster: poche le ADR gravi con il nuovo vaccino.



Secondo quanto riferito dai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) degli Stati Uniti, il nuovo vaccino ricombinante contro l'herpes zoster (Shingrix®) non ha mostrato, durante l'osservazione post-marketing, un rischio significativo per eventi avversi gravi. I risultati osservati sono coerenti con il profilo di sicurezza del vaccino osservato negli studi clinici pre-autorizzazione.

Nei primi otto mesi dopo l'approvazione del vaccino sono state distribuite 3,2 milioni di dosi e durante questo periodo il CDC ha registrato circa 4.400 eventi avversi correlati al farmaco.

Di questi, solo il 3% è stato considerato grave, con un tasso di 4,0 eventi gravi per 100.000 dosi distribuite. Segni e sintomi comunemente segnalati hanno incluso febbre (23,6%), dolore al sito di iniezione (22,5%) ed eritema al sito di iniezione (20,1%). Sono stati segnalati sette decessi confermati dopo la somministrazione di Shingrix®, con un'età media dei deceduti pari a 65 anni e un intervallo tra la vaccinazione e la morte compreso tra sei ore e sei settimane. La causa della morte in quattro persone, tre delle quali avevano molteplici fattori di rischio cardiaco, è stata una malattia cardiovascolare. Due persone, entrambe immunosopresse, sono decedute a causa di uno shock settico. Una donna di 86 anni è morta invece dopo essere rimasta vittima di una caduta.

Consigliando ai pazienti di aspettarsi reazioni avverse che si risolvono da sole come dolore, gonfiore e arrossamento al sito di iniezione, febbre, brividi e dolori muscolari si potrebbero evitare inutili preoccupazioni e si incoraggerebbe il completamento del ciclo vaccinale con due dosi di Shingrix®, concludono gli autori.

CDC - Morbidity and Mortality Weekly Report:
<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/pdfs/mm6804a4-H.pdf>

Gravi reazioni cutanee con gli antibiotici β-lattamici.



Health Canada ha annunciato che esiste l'evidenza di un legame tra l'uso di antibiotici β-lattamici e il rischio di gravi reazioni avverse cutanee (SCAR).

Gli antibiotici β-lattamici sono un gruppo ampiamente prescritto di agenti antimicrobici e sono indicati per il trattamento di molti tipi di infezioni batteriche. Gli antibiotici β-lattamici comprendono ampicillina, amoxicillina, piperacillina e penicillina. Health Canada ha esaminato il rischio di SCAR con antibiotici β-lattamici poiché le informazioni fornite da un produttore hanno suggerito un potenziale rischio di SCAR con amoxicillina/acido clavulanico.

Al momento della revisione, Health Canada aveva ricevuto 45 segnalazioni di SCAR relative all'uso di antibiotici β-lattamici; di queste, 26 sono state ulteriormente valutate in quanto hanno soddisfatto i criteri stabiliti per la revisione. 19 report hanno mostrato un possibile rapporto causa-effetto, 4 report è improbabile che abbiano un collegamento e 3 non sono stati valutati a causa della mancanza di informazioni sufficienti.

Una ricerca nel database delle segnalazioni di reazione avversa ai farmaci dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (VigiBase®) ha individuato 8.855 segnalazioni di SCAR in pazienti trattati con antibiotici β-lattamici.

La review di Health Canada ha rilevato una frequenza più elevata del previsto di segnalazioni di SCAR per la maggior parte degli antibiotici β-lattamici nella popolazione generale e ha concluso per un possibile collegamento tra l'uso di antibiotici β-lattamici e il rischio di SCAR.

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

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

Rischio di sanguinamento con anticoagulanti orali ad azione diretta.

Gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) apixaban (Eliquis®), dabigatran etexilato (Pradaxa®) e rivaroxaban (Xarelto®) vengono assunti per via orale per prevenire la coagulazione del sangue in una serie di circostanze cliniche diverse. Agiscono bloccando direttamente un fattore della coagulazione del sangue nell'organismo (la trombina o il fattore Xa); questo è il motivo per cui sono definiti "anticoagulanti diretti" rispetto ad altri anticoagulanti (OAC) come il warfarin, che agisce in maniera indiretta su vari fattori di coagulazione (attraverso la Vitamina K).

L'EMA sta esaminando i risultati di uno studio osservazionale con DOAC, commissionato dall'Agenzia stessa, che ha valutato il rischio di sanguinamenti maggiori con questi medicinali quando usati per prevenire la coagulazione del sangue in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (NVA), rispetto ad OAC.

I risultati mostrano differenze tra questi medicinali rispetto al rischio di sanguinamenti maggiori; sollevano, inoltre, preoccupazioni sul livello di aderenza, nella pratica clinica, alle indicazioni (Ind), controindicazioni (CI), avvertenze speciali e precauzioni (SW/P) e potenziali interazioni farmaco-farmaco (pDDI), riportate nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) del medicinale.

La revisione ha lo scopo di valutare se i risultati di questo studio hanno implicazioni sull'utilizzo di tali farmaci nella pratica clinica e se siano necessarie modifiche delle condizioni d'uso e delle attuali misure per ridurre al minimo il rischio di sanguinamento.

Obiettivo 1. Descrivere il rischio di sanguinamento maggiore nei pazienti DOAC, in un contesto reale, utilizzando i dati longitudinali raccolti in quattro database di assistenza sanitaria provenienti da diversi paesi dell'UE. Conclusioni: rispetto agli OAC, apixaban non era associato ad un aumento del rischio di sanguinamento GI in tutte le fonti di dati e sembrava essere associato ad un più basso rischio di sanguinamenti maggiori rispetto a dabigatran e rivaroxaban.

Obiettivo 2. Valutare l'incidenza d'uso dei DOAC nella NVA e descrivere le caratteristiche dei pazienti e del trattamento

utilizzando otto database sanitari che rappresentano sei paesi europei. Risultati: l'incidenza complessiva di nuove terapie con DOAC è aumentata durante il periodo di studio, con l'aumento più alto per apixaban (54,5%) seguito da rivaroxaban (80,7%). L'uso concomitante di farmaci controindicati variava tra il 16,4% e il 70,5%, l'aggiustamento della dose variava dal 4,6% al 15,6%.



Obiettivo 3. Analizzare l'aderenza dei prescrittori alle indicazioni dell'RCP. Risultati: nel 2015, NVA è stata l'Ind più comune, con oltre il 60% dei nuovi pazienti DOAC. C'è stata sostanziale variabilità tra i database nella proporzione di pazienti con almeno una CI (8,2%-55,7%), con valori più alti per dabigatran. La CI più comune erano le neoplasie maligne (1,5% Spagna, 9,0% Paesi Bassi, 20% Germania). Una SW/P era presente in una quota maggiore di pazienti DOAC (range inter-database: 35,8%-75,2%) con valori più alti per apixaban. La SW/P più comune riguardava la prescrizione agli anziani (>75 anni), con una variabilità dal 30% al 60% dei pazienti DOAC. Il range per proporzione di pazienti con pDDI variava dal 22,4% al 54,1%, raggiungendo i valori più alti con dabigatran. Il pDDI più comune era l'uso di FANS o di ASA, che sono stati co-prescritti per l'8-20% degli utilizzatori di DOAC.

Report dello studio:

www.encepp.eu/encepp/openAttachment/studyResult/27892

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

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.

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>

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



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 3, No. 3, Marzo 2019



Antidepressivi: sindrome da sospensione della terapia.

Nel 1997 Charles Medawar [*Medawar C. The antidepressant web. Marketing depression and making medicines work. International Journal Risk & Safety Medicine 1997;10:75-126*] è stato fra i primi a segnalare la presenza di una sindrome da sospensione negli utilizzatori di SSRI: in una particolareggiata quanto provocatoria ed interessante rassegna, ha ipotizzato per gli SSRI la presenza di problemi di dipendenza e tolleranza simili a quelli che riguardano le benzodiazepine.

Negli anni successivi, molti autori hanno affrontato il problema, ma il dibattito ha riguardato soprattutto le definizioni: quanti sintomi devono essere presenti e per quanto tempo per poter dire che si è in presenza di una sindrome da sospensione. Sono due revisioni sistematiche datate 2015 e 2018, rispettivamente sugli SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina) e sugli SNRI (inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina), a firma dell'italiano Giovanni Fava, professore di Psicologia Clinica dell'Università di Bologna, a concludere che "i medici devono aggiungere queste sostanze all'elenco dei farmaci che potenzialmente inducono sintomi di astinenza dopo l'interruzione, insieme alle benzodiazepine, ai barbiturici e agli altri farmaci psicotropi".

Una recente revisione sistematica, effettuata su 23 studi, di James Davies e John Read, pubblicata sul *Journal of Addictive Behaviors*, ha concluso che: il 56% dei pazienti che hanno provato a ridurre o a interrompere gli antidepressivi sono andati incontro a sintomi di astinenza; il 46% di coloro che hanno sperimentato questi sintomi, li ha descritti come "gravi"; questi sintomi d'astinenza possono durare settimane o anche mesi. Si stima, così, che circa 4 milioni di persone in Inghilterra possono manifestare sintomi da sospensione dagli antidepressivi e circa 1,8 milioni possono sperimentare questi sintomi come gravi; in netta contraddizione con le linee guida cliniche del NICE, che affermano che i sintomi di astinenza da antidepressivi sono generalmente lievi e auto-limitanti per circa 1 settimana, ma possono essere gravi. (Davies, J., *Addictive Behaviors*, <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.08.027>).

I sintomi della sindrome da sospensione degli antidepressivi di solito compaiono entro pochi giorni dall'interruzione della terapia, oppure dalla riduzione della dose, e includono: ansia, scoppi di pianto, intensificazione delle idee suicidarie, vertigini, mal di testa, insonnia, sogni vividi, incubi, irritabilità, nausea, vomito, scosse, spasmi muscolari, tremore, sintomi simil-influenzali, squilibrio e disturbi sensoriali, allucinazioni visive e uditive.

Ci sono pochi studi controllati che riportano metodi per la

In questo numero.

Antidepressivi: sindrome da sospensione.	1
Fluorouracile e profarmaci: attenti al metabolismo.	2
Tiocolchicoside e rischio di genotossicità.	2
Xeljanz® (tofacitinib): dose massima 10 mg/die.	2
Uso di medicine alternative nell'allattamento.	3
Vaccino MMR e autismo: nessun legame.	3
Allarme tramadolo per mortalità.	3
Le principali interazioni di levofloxacina.	4

sospensione delle terapie antidepressive e dei relativi risultati in termini di sintomi rilevati. Solo un trial confronta direttamente una repentina interruzione del trattamento con una graduale riduzione del dosaggio: la seconda strategia ha ridotto la frequenza di comparsa dei sintomi da sospensione ma non li ha eliminati.

Malgrado la mancanza di evidenze cliniche, molte monografie dei farmaci antidepressivi e alcune linee guida raccomandano un approccio di tipo graduale. Il metodo ideale al momento non è definito e la comparsa di una sindrome da sospensione può essere osservata in modo imprevedibile, nonostante la riduzione progressiva della dose.

Alcune condizioni orientano verso la sospensione graduale: nessuna tossicità da terapia antidepressiva in corso; breve emivita del farmaco assunto e dei suoi metaboliti (<24 ore); precedenti sintomi da sospensione di antidepressivi; paziente che preferisce autoregolarsi con la sospensione graduale.

Altre condizioni, invece, depongono per una sospensione brusca della terapia: un nuovo farmaco importante può interagire in modo significativo con l'antidepressivo; si osserva nel paziente una preoccupante tossicità correlata all'antidepressivo; il trattamento dura da meno di 6-8 settimane; il farmaco assunto è caratterizzato da una lunga emivita; una riduzione graduale potrebbe prolungare il disagio dei sintomi da sospensione.

Prima di iniziare un antidepressivo, i pazienti devono essere informati della possibilità di comparsa di sintomi più o meno importanti in caso di sospensione della terapia; i requisiti per il consenso informato sono analoghi a quelli considerati in caso di terapie con oppioidi a lungo termine.

Inoltre, è importante che i pazienti trattati per la depressione siano consapevoli e monitorati per la ricorrenza di sintomi depressivi o aumento delle ideazioni suicidarie.

Approfondimento: The University of British Columbia. Therapeutics Initiative. 2018;112. www.ti.ubc.ca/letter12

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.



Fluorouracile e profarmaci fluorouracilici: attenzione al metabolismo.

L'European Medicines Agency (EMA) ha avviato una revisione dei medicinali contenenti fluorouracile (noto anche come 5-fluorouracile o 5-FU) e capecitabina, tegafur e flucitosina, che possono essere convertiti in fluorouracile nell'organismo. La revisione esaminerà i metodi di screening esistenti e il loro valore nell'identificazione dei pazienti ad aumentato rischio di gravi effetti collaterali.

Il fluorouracile (somministrato per iniezione), la capecitabina e il tegafur sono farmaci antitumorali, mentre il fluorouracile per uso topico (applicato sulla pelle) è impiegato per varie patologie cutanee e la flucitosina è un medicinale utilizzato nelle infezioni fungine gravi.

È noto che alcuni pazienti mancano della forma funzionante dell'enzima chiamato diidropirimidina deidrogenasi (DPD), che è necessario per degradare il fluorouracile. I medici prescrittori potrebbero non sapere che i loro pazienti mancano di una DPD funzionante e se a questi pazienti venisse somministrato fluorouracile, o sostanze correlate, il loro organismo non potrebbe degradarlo, con conseguente accumulo di questa sostanza nel sangue.

L'accumulo di livelli elevati di fluorouracile può portare a effetti collaterali gravi e potenzialmente letali quali neutropenia, neurotossicità, grave diarrea e stomatite. Pertanto, ai pazienti con una completa carenza di DPD non deve essere somministrato fluorouracile, o farmaci che possono formarlo nell'organismo.



Tiocolchicoside e rischio di genotossicità.

I risultati preclinici hanno mostrato un rischio di genotossicità associato all'uso sistemico di tiocolchicoside, vale a dire per la soluzione iniettabile per uso intramuscolare, le capsule rigide e le compresse orodispersibili.

L'uso di tiocolchicoside è controindicato e, pertanto, non deve essere prescritto a donne in gravidanza o in allattamento e a donne potenzialmente fertili, a meno che adottino metodi contraccettivi efficaci.

Le donne potenzialmente fertili devono essere attentamente allertate della necessità di una contraccezione efficace durante l'assunzione del medicinale, così da evitare una gravidanza e qualsiasi conseguente rischio per il feto.

Si ricorda agli operatori sanitari che l'uso di tiocolchicoside per via sistemica è limitato al trattamento adiuvante a breve termine di contratture muscolari dolorose nelle patologie acute della colonna vertebrale negli adulti e negli adolescenti dai 16 anni in poi.

Le dosi massime giornaliere e la durata del trattamento raccomandate devono essere rispettate: 16 mg al giorno fino a 7 giorni per l'uso orale e 8 mg al giorno per un massimo di 5 giorni per via intramuscolare.

Come supporto nella prescrizione e dispensazione di medicinali a base di tiocolchicoside per uso sistemico, saranno disponibili una "Guida per gli Operatori Sanitari" e una "Scheda per il Paziente" che dovrà essere consegnata ai pazienti al momento della prescrizione o della dispensazione.

Nota Informativa Importante:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII_TCC_14_03.2019.pdf



Le informazioni sul prodotto, per la maggior parte di questi farmaci, riportano che non devono essere utilizzati in pazienti con deficit di DPD completo. Il test genetico per il deficit di DPD è raccomandato per la maggior parte dei medicinali usati nel trattamento del cancro, ma lo screening sistematico per il deficit di DPD prima di iniziare il trattamento non è obbligatorio. Inoltre, sono stati pubblicati di recente nuovi dati sui test genetici e altri metodi di screening della DPD che possono influire sulle raccomandazioni attuali.

L'EMA valuterà ora i dati disponibili e raccomanderà se siano necessarie modifiche al modo in cui questi medicinali sono utilizzati al fine di garantirne un uso sicuro.

Comunicazione EMA:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Fluorouracile_start_referral_IT_15.03.2019.pdf



Xeljanz® (tofacitinib): dose massima 10 mg/die.

L'EMA avverte di non superare la dose raccomandata di Xeljanz® (tofacitinib) nel trattamento dell'artrite reumatoide poiché in uno studio con tofacitinib 10 mg due volte al giorno nell'artrite reumatoide è stato osservato un aumento del rischio di embolia polmonare e di mortalità globale.

Questi risultati provengono dallo studio A3921133, uno studio clinico in aperto in corso che sta valutando la sicurezza di tofacitinib 5 mg due volte al giorno e tofacitinib 10 mg due volte al giorno rispetto a un inibitore del fattore di necrosi tumorale (TNF) in pazienti con artrite reumatoide. I pazienti nello studio hanno 50 anni o più con almeno un ulteriore fattore di rischio cardiovascolare.

I risultati preliminari dello studio hanno mostrato che l'incidenza globale di embolia polmonare è 5 volte più alta nel braccio dello studio di tofacitinib 10 mg due volte al giorno rispetto al braccio dell'inibitore del TNF e circa 3 volte superiore al tofacitinib di altri studi di tofacitinib. Inoltre, la mortalità per tutte le cause nel braccio da 10 mg due volte al giorno era più alta rispetto al 5 mg di tofacitinib due volte al giorno e ai gruppi di inibitori del TNF.

Mentre sono in corso ulteriori valutazioni dei risultati dello studio, i prescrittori devono continuare a somministrare la dose autorizzata di 5 mg due volte al giorno per il trattamento dell'artrite reumatoide.

I pazienti che assumono tofacitinib devono essere monitorati per i segni e i sintomi dell'embolia polmonare e devono essere avvisati di consultare immediatamente un medico se hanno questi sintomi.

Nota Informativa Importante:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Xeljanz-EMA_health_IT_20.03.2019.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!

Uso delle medicine alternative e complementari nell'allattamento.



Negli ultimi anni si è assistito a un incremento dell'utilizzo delle medicine complementari e alternative (complementary and alternative medicines, CAM) nella popolazione generale, in pediatria e anche durante il periodo della gravidanza e dell'allattamento.

Questo fenomeno è in gran parte dovuto al fatto che le pratiche di medicina complementare e ancor più i prodotti di origine naturale vengono erroneamente percepiti come più sicuri rispetto ai farmaci convenzionali.

Le donne in allattamento ricorrono alle CAM molto spesso autonomamente, senza consultare il proprio medico, a causa di problemi legati all'allattamento stesso, come scarsa produzione di latte, ragadi al seno, mastite, oppure per affrontare specifiche condizioni cliniche, dal comune raffreddore alla depressione.

Lo studio HaBIT (Herbal Supplements in Breastfeeding InvesTigation) è stato condotto con lo scopo di ampliare le prove scientifiche disponibili in Italia, a oggi ancora scarse, riguardo all'attitudine delle donne in allattamento nei confronti delle CAM. Un aspetto molto importante affrontato dallo

studio è stato quello di valutare la consapevolezza di queste donne circa la natura dei prodotti che stavano assumendo e la loro percezione di sicurezza rispetto a questi prodotti.

Per un periodo di 6 anni è stata condotta un'intervista via web che ha coinvolto un totale di 388 donne residenti in Toscana che stavano allattando o che avevano interrotto l'allattamento nei sei mesi precedenti l'intervista.

In una specifica sezione dell'intervista è stato richiesto alle pazienti di elencare e classificare tutti i prodotti della medicina complementare che avevano utilizzato o stavano utilizzando; prodotti poi riclassificati da un gruppo di esperti sulla base della Farmacopea Europea. Dai risultati è emerso che i prodotti fitoterapici sono la categoria di prodotto più utilizzata (38%), seguita dagli integratori alimentari (32%) e dai prodotti erboristici (31%); ma solo il 9% delle utilizzatrici era stata in grado di classificare correttamente i prodotti fitoterapici, le altre pazienti invece erano convinte di utilizzare integratori alimentari.

Gli effetti avversi riportati da alcune delle donne intervistate comprendevano 3 casi di



diarrea, 2 casi di rash cutaneo, 2 casi di tachicardia e singoli casi di ansia, stato confusionale, ipotensione, insonnia e mal di stomaco. La percentuale delle partecipanti che ritiene questi prodotti ugualmente o più sicuri rispetto ai farmaci tradizionali è il 73%.

Il 79% delle donne partecipanti allo studio ha dichiarato di essere stata ben informata sull'importanza dell'allattamento e il 65% di non aver ricevuto alcuna informazione circa i potenziali rischi dell'uso delle medicine complementari e alternative durante l'allattamento.

Approfondimento:
Br J Clin Pharmacol 2018;84(9):2040-7.

Vaccino morbillo, parotite, rosolia e autismo: nessun legame.



Il legame ipotizzato tra vaccino contro morbillo, parotite e rosolia (MMR) e autismo continua a destare preoccupazione – dal famoso studio del medico inglese Andrew Wakefield pubblicato su Lancet nel 1998, rivelatosi poi una "bufala" e ritirato dalla rivista 12 anni dopo – e influenzare i livelli di copertura vaccinale.

Uno studio condotto dai ricercatori dello Statens Serum Institut di Copenhagen, in Danimarca, e pubblicato su Annals of Internal Medicine, ha dimostrato che il vaccino MMR non è associato ad un aumento del rischio di autismo anche tra i bambini ad alto rischio perché hanno un fratello con il disturbo.

Sono stati arruolati 657.461 bambini nati in Danimarca dal 1999 al 2010; durante 5.025.754 anni-persona di follow-up, 6.517 bambini hanno ricevuto diagnosi di autismo (tasso di incidenza: 129,7 per 100.000 persone-anni).

Confrontando i soggetti sottoposti a vaccinazione MMR con quelli non vaccinati con lo stesso prodotto, il rischio di autismo aggiustato è stato di 0,93 (IC 95%, da 0,85 a 1,02).

I bambini con fratelli autistici avevano probabilità sette volte maggiori di essere diagnosticati con autismo rispetto ai bambini senza questa storia familiare della patologia; i maschi avevano quattro volte più probabilità di ricevere diagnosi di autismo rispetto alle femmine. Infine, i bambini privati delle vaccinazioni infantili avevano il 17% in più di probabilità di ricevere una diagnosi di autismo rispetto ai bambini che effettuavano le vaccinazioni raccomandate.

Approfondimento: Hviid A. et al. Measles, Mumps, Rubella Vaccination and Autism. A Nationwide Cohort Study. Ann Intern Med. 2019. doi:10.7326/M18-2101.

Tramadolo e mortalità per tutte le cause: allarme da uno studio.



Uno studio osservazionale pubblicato su JAMA, che ha coinvolto oltre 88 mila pazienti inglesi con età uguale o superiore a 50 anni (età media 70,1 anni – DS 9,5 anni – 61,2% donne), ha riscontrato un aumento del rischio di mortalità per tutte le cause associato all'uso di tramadolo, tra i pazienti con osteoartrosi.

Si potrebbe trattare di un vero e proprio fulmine a ciel sereno, se si considera che questo oppioide debole viene raccomandato da varie società scientifiche (es. American Academy of Orthopaedic Surgeons e American College of Rheumatology) per il controllo del dolore nei pazienti con osteoartrosi.

È stata valutata la mortalità per tutte le cause, entro 1 anno dalla prescrizione iniziale, di tramadolo rispetto ad altri 5 farmaci antidolorifici (naprossene, diclofenac, celecoxib, etoricoxib e codeina).

Il rischio di mortalità per tutte le cause ad un anno per tramadolo è risultato significativamente aumentato rispetto al naprossene (hazard ratio [HR] 1,71 – 95% IC 1,41-2,07), al diclofenac (HR 1,88 – 95% IC 1,51-2,35), al celecoxib (HR, 1,70 – 95% IC 1,33-2,17), all'etoricoxib (HR 2,04 – 95% IC 1,37-3,03). Il rischio di mortalità associato all'uso di tramadolo è risultato invece sostanzialmente sovrapponibile rispetto alla codeina (HR 0,94 – 95% IC 0,83-1,05).

Rispetto a naprossene, la differenza del tasso di mortalità per tutte le cause è risultata di 9,7 casi/1000 anni-persona (95% IC 6,3-13,2).

Il sospetto di un nesso causale andrà, tuttavia, confermato da ulteriori ricerche, così come concludono gli autori stessi.

Approfondimento: Zeng C. et al. Association of Tramadol With All-Cause Mortality Among Patients With Osteoarthritis. JAMA. 2019 Mar 12;321(10):969-82.

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

Principali interazioni della levofloxacin.

ALGEDRATO e ALLUMINIO. Diminuzione della biodisponibilità di levofloxacin con riduzione della concentrazione plasmatica e conseguente insuccesso del trattamento. La somministrazione contemporanea di levofloxacin e antiacidi deve essere evitata. L'uso di antagonisti H₂ può essere considerato un'alternativa nei pazienti trattati con levofloxacin che richiedono gastroprotezione. Gli ioni metallici e levofloxacin formano complessi chelati nel tratto gastrointestinale causando la diminuzione dell'assorbimento di levofloxacin.

AMIODARONE e DRONEDARONE. L'uso concomitante di amiodarone (e dronedarone) e levofloxacin può prolungare l'intervallo QT e causare torsade de pointes. La combinazione dovrebbe essere evitata. Effetti additivi sul prolungamento dell'intervallo QT.

DESTRIFFERON e FERRO. L'assorbimento di levofloxacin viene ridotto con rischio di livelli subterapeutici. La somministrazione concomitante dovrebbe essere evitata o separata in modo che il ferro sia assunto almeno due ore dopo levofloxacin. Gli ioni di ferro formano un complesso insolubile con levofloxacin causandone la diminuzione dell'assorbimento.

ZINCO. Gli effetti terapeutici di levofloxacin possono diminuire a causa della chelazione e del diminuito assorbimento. Considerare l'interruzione dell'utilizzo di preparazioni contenente zinco durante il trattamento con levofloxacin o somministrare levofloxacin almeno due ore prima o due ore dopo l'assunzione di prodotti contenenti zinco. Levofloxacin può formare complessi di chelazione con lo zinco riducendo in questo modo il suo assorbimento gastrointestinale.

TEOFILLINA e AMINOFILLINA. Non è probabile che levofloxacin provochi una alterazione significativa dei livelli plasmatici di teofillina ma in casi rari può insorgere tossicità da teofillina. È probabile che la combinazione teofillina/levofloxacin sia sicura, ma con segni di tossicità monitorare la concentrazione di teofillina. Levofloxacin può inibire il metabolismo di teofillina.

CALCIO. Questo ione ritarda l'assorbimento di levofloxacin e sono state osservate piccole ma significative riduzioni (10-25%) dei livelli plasmatici e della biodisponibilità di levofloxacin. Non è probabile che questo provochi effetti clinici significativi ma la combinazione non è indicata in quanto in pazienti infettati da microrganismi a bassa sensibilità si può verificare fallimento terapeutico.



L'assunzione di levofloxacin e calcio deve essere separata da un intervallo di almeno 2 ore. Il calcio diminuisce l'assorbimento di levofloxacin, probabilmente formando complessi chelati insolubili.

FLUOXETINA. Possibile prolungamento dell'intervallo QT. Evitare la combinazione in pazienti con prolungamento congenito dell'intervallo QT. Monitorare l'ECG. Considerare la scelta di un agente antimicrobico senza effetti sull'intervallo QT. Il meccanismo non è stato chiarito; probabilmente c'è effetto additivo sul prolungamento dell'intervallo QT.

WARFARIN. Questa interazione può determinare un aumento dell'effetto anticoagulante con rischio di gravi emorragie. Quando si vogliono trattare le infezioni di pazienti in trattamento con warfarin si dovrebbero prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche. Se si usa levofloxacin, si raccomanda fermamente un più frequente monitoraggio dei valori di INR.

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. 3, No. 4, Maggio 2019



Domperidone: poca consapevolezza sulle raccomandazioni.

A fronte dell'evidenza di una limitata consapevolezza degli operatori sanitari delle restrizioni d'uso e delle avvertenze dei farmaci a base di domperidone, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ricorda il rischio di effetti avversi e richiama l'attenzione sul loro corretto utilizzo.

La sicurezza dei prodotti a base di domperidone è stata riesaminata nel 2014 da parte del Comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'European Medicines Agency (EMA). La revisione aveva confermato il rischio di gravi reazioni avverse a livello cardiaco correlate all'uso di domperidone, tra cui prolungamento di QTc, torsione di punta, grave aritmia ventricolare e morte cardiaca improvvisa.

Misure di minimizzazione del rischio sono state introdotte al fine di migliorare il rapporto beneficio/rischio, tra cui:

- limitazione dell'indicazione: per alleviare i sintomi di nausea e vomito;
- limitazione della dose: 10 mg fino a 3 volte al giorno con una dose massima quotidiana di 30 mg in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età e di peso pari a ≥ 35 kg;
- limitazione della durata del trattamento alla minima dose efficace e per il più breve tempo possibile, con durata massima del trattamento che non dovrebbe essere superiore a 1 settimana;
- aggiunta delle seguenti controindicazioni: in pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave; condizioni in cui gli intervalli del sistema di conduzione cardiaca, il QTc in

MEDICINALI CONTENENTI FLUOROCHINOLONI.

AIFA diffonde le informazioni di EMA sul rischio di effetti indesiderati invalidanti, di lunga durata e potenzialmente permanenti e sulle restrizioni d'uso degli antibiotici fluorochinolonici (cfr. *Farmacovigilanza Flash*. 2018; n. 9).

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII_fluorochinoloni_08.04.2019.pdf

OLARATUMAB (LARTRUVO®).

AIFA comunica che, dopo i risultati di ANNOUNCE, il rapporto beneficio/rischio di Lartruvo® non è favorevole e l'autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE sarà revocata (cfr. *Farmacovigilanza Flash*. 2019; n. 2).

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/DHPC_Lartruvo_revoca_06.05.2019.pdf

In questo numero.

Domperidone: poca consapevolezza sui rischi.	1
Alemtuzumab: informazioni di sicurezza.	2
Belimumab ed eventi psichiatrici gravi.	2
Elvitegravir/cobicistat: fallimento in gravidanza.	2
DPP-4: rischio di pemfigoide bolloso.	3
Rivaroxaban: sanguinamenti da interazione.	3
Insomnia e comportamenti alterati del sonno.	3
Campagna social EMA sulla sicurezza.	4

particolare, sono compromessi o potrebbero essere interessati e in presenza di malattie cardiache sottostanti quali l'insufficienza cardiaca congestizia; in pazienti con disturbi elettrolitici significativi; in pazienti che assumono farmaci che inducono il prolungamento del QT o che sono potenti inibitori di CYP3A4.

- aggiunta di avvertenze e precauzioni relative agli effetti cardiovascolari di domperidone.

Inoltre, sono stati richiesti dal PRAC studi ulteriori tra cui uno studio di efficacia condotto in pediatria, in bambini al di sotto dei 12 anni di età, che non ha dimostrato una maggior efficacia di domperidone rispetto al placebo nella riduzione dei sintomi di nausea e vomito acuti.

Sulla base dei risultati di tale studio, l'uso dei medicinali a base di domperidone è stato limitato agli adulti e agli adolescenti al di sopra dei 12 anni di età e di peso uguale o superiore a 35 kg.

Nota Informativa Importante:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/DHPC_domperidone_02.05.2019.pdf

MEDICINALI A BASE DI ACIDI GRASSI OMEGA-3.

EMA ha confermato che i medicinali a base di acidi grassi omega-3 non sono efficaci nel prevenire la ricorrenza di problemi cardiaci e circolatori in pazienti che hanno avuto un infarto (cfr. *Farmacovigilanza Flash*. 2019; n. 1).

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Omega-3_29.03.2019.pdf

MEDICINALI A BASE DI CORTICOSTEROIDI ORALI E PARENTERALI.

Aggiornati gli stampati di tutti i medicinali contenenti corticosteroidi per uso orale o parenterale con aggiunta, nella sezione 4.8 dell'RCP, della reazione avversa "singhiozzo", con frequenza "non nota".

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/comunicato_richiesta_variazione_17.04.2019.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.



Alemtuzumab (Lemtrada®): importanti informazioni di sicurezza.

European Medicines Agency ha avviato una revisione del rapporto benefico/rischio di Lemtrada® nell'indicazione approvata (sclerosi multipla). Al momento ci sono seri dubbi che le attuali misure di minimizzazione dei rischi siano sufficienti a mitigare tali rischi.

EPATITE AUTOIMMUNE E DANNO EPATICO. Sono stati riportati casi di danno epatico, inclusi aumenti delle transaminasi sieriche ed epatite autoimmune (inclusi casi fatali), in pazienti trattati con alemtuzumab. Prima e durante il trattamento deve essere valutata la funzionalità epatica. I pazienti devono essere informati del rischio di danno epatico e dei sintomi correlati. In caso si manifestassero questi sintomi, il trattamento deve essere nuovamente somministrato solo dopo un'accurata valutazione.

ALTRE REAZIONI GRAVI ASSOCIATE TEMPORALMENTE ALL'INFUSIONE DI ALEMTUZUMAB. Durante l'uso post-marketing sono stati segnalati casi di emorragia alveolare polmonare, infarto miocardico, ictus e dissezione arteriosa cervico-cefalica. Le reazioni possono verificarsi in seguito ad una qualsiasi delle dosi durante il ciclo di trattamento. Nella maggior parte dei casi, il tempo d'insorgenza rientrava entro 1-3 giorni dall'infusione. I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e avvisati di rivolgersi immediatamente al medico nel caso di uno di questi sintomi. I parametri vitali, compresa la misurazione della pressione arteriosa, devono essere monitorati prima e periodicamente durante l'infusione. Se si osservassero cambiamenti clinicamente significativi nelle funzioni vitali, si deve prendere in considerazione l'interruzione dell'infusione e il monitoraggio aggiuntivo, incluso l'ECG.



Belimumab: rischio di eventi psichiatrici gravi.

Benlysta® è indicato come terapia aggiuntiva nei pazienti adulti con lupus eritematoso sistemico (LES) attivo, autoanticorpi-positivo, con un alto grado di attività della malattia (ad esempio anti-dsDNA positivi e basso complemento) nonostante la terapia standard.

Nel corso di sperimentazioni cliniche, è stato osservato un aumentato rischio di eventi psichiatrici (depressione, ideazione o comportamento suicidari, inclusi suicidi, o autolesionismo) in pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) in trattamento con belimumab, in aggiunta alla terapia standard. Questo include i risultati di uno studio post-marketing, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (BEL115467), di 4.003 pazienti con LES, i cui dati, ad un anno, mostrano un aumentato rischio di eventi avversi gravi di depressione, ideazione o comportamento suicidari o autolesionismo in pazienti trattati con Benlysta®.

I medici prescrittori devono valutare attentamente il rischio di depressione, di ideazione o comportamento suicidari o di autolesionismo, tenendo conto dell'anamnesi del paziente e del suo stato psichiatrico corrente, prima dell'inizio del trattamento con Benlysta®. I pazienti devono essere monitorati durante il trattamento.

I medici prescrittori devono, inoltre, monitorare il paziente durante il trattamento per identificare nuovi segni/sintomi di questi rischi.

I pazienti e/o chi li assiste devono rivolgersi immediatamente al medico nel caso della comparsa, o del peggioramento, di depressione, ideazione o comportamento suicidari o autolesionismo.

Nota Informativa Importante:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Benlysta_DHPC_27.03.2019.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.



LINFOISTOCITOSI EMOFAGOCITICA (HLH). Durante l'uso post-marketing, HLH è stata riportata in pazienti trattati con LEMTRADA. L'HLH è una sindrome di attivazione patologica del sistema immunitario, potenzialmente letale, caratterizzata da segni e sintomi clinici di infiammazione sistemica massiva. È associata ad alti tassi di mortalità, se non riconosciuta precocemente e trattata. I sintomi possono presentarsi entro pochi mesi e fino a quattro anni dopo l'inizio del trattamento. I pazienti che sviluppano manifestazioni precoci di attivazione patologica del sistema immunitario devono essere valutati immediatamente e deve essere presa in considerazione una diagnosi di HLH.

Nota Informativa Importante:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/LEMTRADA_NII_23.04.2019.pdf



Elvitegravir/cobicistat: rischio di fallimento terapeutico in gravidanza.

I dati sulla farmacocinetica dello studio IMPAACT (International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials) P1026s hanno mostrato che la concentrazione plasmatica di elvitegravir potenziato con cobicistat dopo 24 ore era più bassa dell'81% durante il secondo trimestre di gravidanza e dell'89% durante il terzo trimestre, rispetto ai dati post-partum. La concentrazione plasmatica di cobicistat dopo 24 ore era più bassa del 60% e del 76%, rispettivamente, durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. La percentuale di donne in gravidanza virologicamente sopresse era del 76,5% nel secondo trimestre, del 92,3% nel terzo trimestre e del 76% nella fase post-partum.

Dall'analisi dei dati di questo studio prospettico, dei casi di gravidanza riportati in altri studi clinici, del database globale sulla sicurezza di Gilead (*titolare AIC*) e delle pubblicazioni disponibili, non è emerso alcun caso di trasmissione dell'infezione da HIV-1 da madre a figlio nelle donne in trattamento con regimi terapeutici a base di elvitegravir/cobicistat, durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza.

La riduzione dell'esposizione a elvitegravir può determinare il fallimento virologico e l'aumento del rischio di trasmissione dell'infezione da HIV da madre a figlio.

Pertanto, la terapia con elvitegravir/cobicistat non deve essere iniziata durante la gravidanza e le donne che rimangono incinte durante la terapia con elvitegravir/cobicistat devono passare a un regime alternativo.

Nota Informativa Importante:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_DHPC_EVG-COBI_26.03.2019.pdf

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

DPP-4: rischio di pemfigoide bolloso.

Gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4), usati per trattare il diabete mellito di tipo 2, sono stati recentemente associati al pemfigoide bolloso.

Il pemfigoide bolloso è una malattia autoimmune che provoca vesciche subepidermiche. Autoanticorpi e linfociti T attivano le glicoproteine nella membrana basale dell'epidermide, innescando il processo infiammatorio, che porta alla formazione di bolle.

La maggior parte dei casi di pemfigoide bolloso si verifica in individui di età superiore ai 60 anni. Si presenta solitamente con grave prurito e grandi bolle (1-3 cm) piene di liquido. Le bolle, infine, scoppiano lasciando erosioni umide e croste che si risolvono senza cicatrici.

Il pemfigoide bolloso è solitamente una malattia auto-limitante con un decorso clinico che può durare da mesi ad anni; tuttavia, può presentarsi come patologia grave e potenzialmente fatale, in particolare quando le lesioni sono diffuse o resistenti al trattamento.

Il rischio di pemfigoide bolloso è aumentato nel caso di:

- età avanzata;

- presenza di un particolare allele dell'HLA-DR4, che indica una predisposizione genetica;
- esposizione ad alcuni medicinali;
- presenza di comorbidità come malattie neurologiche (ictus, demenza, morbo di Parkinson, sclerosi multipla), psoriasi, alcune neoplasie, infezioni della pelle.

Penicillamina e furosemide sono più frequentemente implicati nelle segnalazioni di casi di pemfigoide bolloso farmacologico. Casi associati a captopril, penicillina e suoi derivati, sulfasalazina e fluorouracile topico sono stati segnalati anche a livello internazionale.

Studi caso-controllo hanno trovato un'associazione significativa tra pemfigoide bolloso e neurolettici, diuretici dell'ansa e spironolattone.

Recentemente, gli inibitori DPP-4 sono stati associati a pemfigoide bolloso. L'evidenza per questa associazione era inizialmente basata su case report e analisi di banche dati nazionali sulla farmacovigilanza, e ora include studi osservazionali controllati.

Il meccanismo patogenetico alla base dell'associazione tra inibitori DPP-4 e pemfigoide bolloso non è stato ancora



completamente compreso.

Il pemfigoide bolloso è elencato, tra le reazioni avverse osservate nell'esperienza post-marketing, negli RCP di vildagliptin, sitagliptin e linagliptin.

Se si sospetta che un medicinale causi il pemfigoide bolloso, interrompere il farmaco e prendere in considerazione la possibilità di rivolgersi a un dermatologo. Il trattamento di prima linea del pemfigoide bolloso, di solito, comporta corticosteroidi topici o sistemici e cure di supporto; può essere necessaria una terapia immunosoppressiva.

Approfondimento:

Prescriber Update, Vol. 40, No. 1, Medsafe, March 2019.

Rivaroxaban: sanguinamenti da interazione farmacologica.



L'Autorità neozelandese per la sicurezza dei medicinali e dei dispositivi medici (Medsafe) ha posto l'attenzione degli operatori sanitari sul fatto che rivaroxaban potrebbe causare sanguinamento a seguito di un'interazione farmacologica.

Rivaroxaban è un anticoagulante orale ad azione diretta come dabigatran ed è indicato per la prevenzione del tromboembolismo venoso, dell'ictus, dell'embolia polmonare e della trombosi venosa profonda. Agisce inibendo il fattore Xa nella cascata della coagulazione, impedendo in tal modo la conversione della protrombina in trombina e rallentando la formazione di coaguli.

Rivaroxaban è metabolizzato da CYP3A4 e P-glicoproteina (P-gp) e, pertanto, controindicato in pazienti che assumono medicinali che si comportano come potenti inibitori sia di CYP3A4 sia di P-gp quali: antimicotici azolici, inibitori delle proteasi, carbamazepina, dronedarone, fenitoina, fenobarbital, iperico, primidone e rifampicina.

Particolare attenzione deve essere prestata nel caso di terapie concomitanti con warfarin, FANS, clopidogrel, SSRI e SNRI, a causa del potenziamento dell'effetto anticoagulante (interazione farmacodinamica). Nell'uso concomitante è raccomandato il monitoraggio dei segni di sanguinamento clinici e di laboratorio e dovrebbe essere considerato l'uso di gastroprotettori.

Inoltre, rivaroxaban è controindicato nei pazienti con clearance della creatinina <15 mL/min e nei pazienti con malattia epatica significativa.

Approfondimento:

Prescriber Update, Vol. 40, No. 1, Medsafe, March 2019.

Ipnotici e comportamenti alterati del sonno.



La Food and Drug Administration (FDA) ha emesso un avviso in merito a rari ma gravi infortuni che si sono verificati con alcuni farmaci indicati per il trattamento di pazienti con insonnia a causa di particolari comportamenti del sonno, quali: sonnambulismo, guida in stato di sonno o altre attività svolte in stato di non completo risveglio. Questi comportamenti alterati del sonno hanno anche provocato morti e sembrano essere più comuni con eszopiclone (*non in commercio in Italia*), zaleplon e zolpidem.

FDA ha richiesto un "boxed warning" da aggiungere alle informazioni sulla prescrizione e ai foglietti informativi di questi medicinali e una controindicazione, per evitarne l'uso in pazienti che hanno precedentemente avuto un episodio di comportamento del sonno alterato con eszopiclone, zaleplon e zolpidem.

Lesioni gravi e morte possono verificarsi dopo la prima dose di questi farmaci contro l'insonnia o anche dopo un lungo periodo di trattamento, e possono presentarsi in pazienti senza alcuna storia di questi comportamenti, anche alle dosi più basse raccomandate e in aggiunta o meno ad alcol o ad altri farmaci depressivi del sistema nervoso centrale (tranquillanti, oppioidi e ansiolitici).

I medici non devono prescrivere eszopiclone, zaleplon o zolpidem a pazienti che hanno avuto comportamenti alterati del sonno dopo l'assunzione di uno di questi medicinali e devono informare i pazienti che si sono verificati rari casi di effetti avversi gravi, per cui si dovrà interrompere l'assunzione di questi medicinali se si verifica un episodio di comportamento alterato del sonno.

Approfondimento:

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-risk-serious-injuries-caused-sleepwalking-certain-prescription-insomnia>

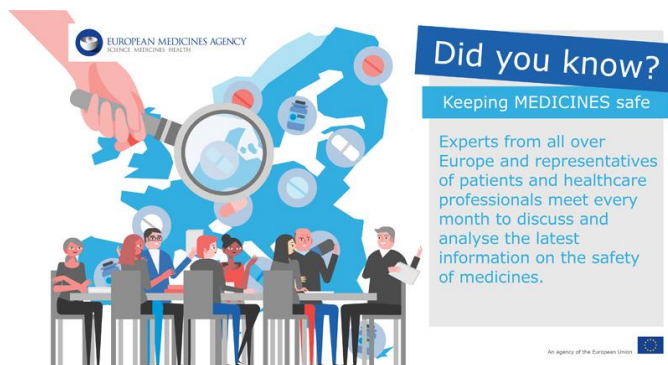
Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

Campagna social EMA sulla sicurezza dei farmaci.

L'European Medicines Agency (EMA) ha appena lanciato una campagna social con l'obiettivo di descrivere il valore aggiunto della cooperazione europea nel mantenere i medicinali sicuri, del raggruppamento delle risorse per monitorare e analizzare meglio le informazioni sulla sicurezza in tutto il continente, elevare gli standard di sicurezza e consentire ai pazienti di segnalare direttamente gli effetti collaterali e identificare le farmacie e i rivenditori online che operano legalmente.

EMA ha iniziato a condividere una serie di schede informative sui suoi account Twitter e LinkedIn. Le 5 infografiche servono a mettere in evidenza come la rete europea di regolamentazione dei medicinali mantenga i medicinali, disponibili in Europa, sicuri ed efficaci.

In particolare, l'Agenzia ricorda che ci sono 4.000 esperti provenienti di 50 autorità nazionali per tutelare la sicurezza di 500 mila farmaci presenti sul mercato europeo. Gli esperti, rappresentanti di pazienti e operatori della salute, si incontrano ogni mese per discutere e analizzare le più recenti informazioni sulla sicurezza dei farmaci. Se vengono segnalati effetti collaterali inusuali vengono evidenziati in modo diverso e sottoposti a maggiore attenzione degli esperti e



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

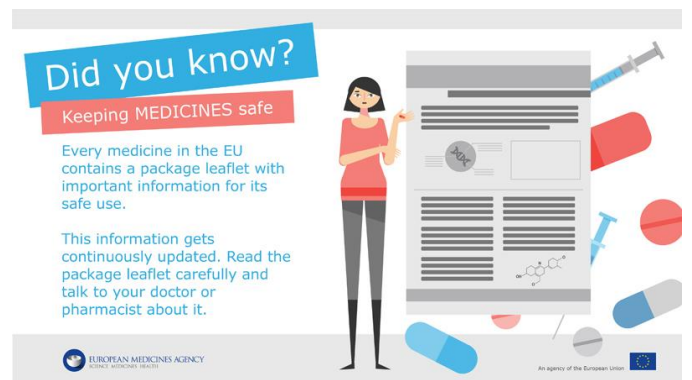
Per le modalità di segnalazione, per scaricare i modelli e per le possibilità di trasmissione, visitate il nostro sito Web al seguente indirizzo:

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



questo potrebbe portare a una modifica delle modalità di prescrizione del farmaco. Le informazioni riportate sul foglietto illustrativo vengono continuamente aggiornate.

In caso di acquisto online, il logo comune europeo permette di identificare le farmacie autorizzate che operano legalmente.



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. 3, No. 5, Giugno 2019.



Sospetta allergia ai farmaci: segni e sintomi.

All'inizio di un trattamento farmacologico, un paziente può manifestare reazioni indesiderate per varie ragioni, non tutte legate al farmaco assunto. Qualunque farmaco può causare reazioni avverse, alcune di queste possono essere di natura allergica. La diagnosi di allergia ai farmaci (AF) può essere difficile e, di conseguenza, è necessaria un'attenta valutazione per definire la corretta eziologia.

La valutazione iniziale di una persona che si presenta con possibile AF richiede una scrupolosa anamnesi e un attento esame obiettivo. È più probabile che la reazione sia causata da una AF se si presenta durante o dopo l'uso di un farmaco e se è noto che il farmaco causa questo tipo di reazione, oppure il paziente ha precedentemente sviluppato una reazione simile al farmaco in questione o ad altra molecola della stessa classe. È meno probabile che la reazione sia provocata da AF se il soggetto ha già sperimentato segni e/o sintomi analoghi senza avere assunto il farmaco oppure il paziente presenta solamente sintomi gastrointestinali.

Di seguito si riportano dettagliatamente segni e sintomi che si osservano nei soggetti con sospetta AF, con i relativi tempi di insorgenza. Le informazioni, tratte dalle raccomandazioni NICE sulla AF, dovrebbero essere utilizzate come guida per la diagnosi.

Segni e sintomi di sospetta allergia ai farmaci.

1. Reazioni immediate a evoluzione rapida.

- 1.1. Anafilassi: reazione sistemica severa caratterizzata da: eritema, orticaria o angioedema e ipotensione e/o broncospasma.
- 1.2. Orticaria o angioedema senza manifestazioni sistemiche.
- 1.3. Esacerbazione dell'asma (es. da FANS).

La reazione insorge solitamente meno di un'ora dopo l'esposizione al farmaco (esposizione precedente non sempre confermata).

2. Reazioni non immediate, senza coinvolgimento sistemico.

- 2.1. Macchie rosse o papule diffuse (simile all'esantema).
- 2.2. Eritema fisso da farmaci (infiammazione localizzata della pelle).

La reazione insorge solitamente 6-10 giorni dopo la prima esposizione al farmaco o entro 3 giorni dalla seconda.

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE SU XELIANZ® (TOFACITINIB).

AIFA rende disponibili informazioni inerenti la restrizione sull'uso del dosaggio di XELJANZ (tofacitinib) da 10 mg due volte al giorno nei pazienti ad alto rischio di embolia polmonare. (cfr. *Farmacovigilanza Flash*. 2019; n. 3).

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NIL_Xeljanz_28.05.2019.pdf

In questo numero.

Allergia a farmaci: segni e sintomi.	1
Anticoagulanti orali: sindrome antifosfolipidica.	2
Ciproterone acetato e rischio di meningioma.	2
Leuprorelina depot: errori di manipolazione.	2
Artrite reumatoide e rischio fratture.	3
I rischi della profilassi antibiotica post chirurgica.	3
Fluorochinolonici nelle malattie meningococciche.	3
Digossina: principali interazioni.	4

3. Reazioni non immediate, con coinvolgimento sistemico.

3.1. Eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) o sindrome da ipersensibilità al farmaco (DHS), caratterizzate da: macchie rosse diffuse, papule o eritrodermia; febbre; linfadenopatia; alterazioni epatiche; eosinofilia.

La reazione insorge solitamente 2-6 settimane dopo la prima esposizione al farmaco o entro 3 giorni dalla seconda.

3.2. Necrolisi epidermica tossica (Sindrome di Lyell) o Sindrome di Stevens-Johnson, caratterizzate da: eruzione cutanea dolorosa e febbre (spesso i sintomi di esordio); erosioni cutanee e/o mucose; vescicole, bolle o distacco epidermico; macchie rosso porpora o eritema multiforme.

La reazione insorge solitamente 7-14 giorni dopo la prima esposizione al farmaco o entro 3 giorni dalla seconda.

3.3. Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) caratterizzata da: pustole diffuse; febbre; neutrofilia.

La reazione insorge solitamente 3-5 giorni dopo la prima esposizione al farmaco.

3.4. Disordini comuni raramente causati da allergie ai farmaci: eczema; epatite; nefrite; fotosensibilità; vasculite.

Tempo di insorgenza variabile.

Approfondimenti:

NICE Guideline - Drug allergy: diagnosis and management.

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg183/resources/drug-allergy-diagnosis-and-management-pdf-35109811022821>

Evidence 2014;6(11): e1000095 doi: 10.4470/E1000095

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE SU DARZALEX® (DARATUMUMAB).

AIFA rende disponibili informazioni riguardo i pazienti trattati con Darzalex® (daratumumab), nei quali sono stati riportati casi di riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), alcuni con esito fatale.

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Darzalex_DHPC_07.06.2019.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.



Anticoagulanti orali diretti: attenzione nella sindrome antifosfolipidica.

Le indicazioni approvate negli adulti per tutti gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) comprendono il trattamento e la prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) e la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare con fattori di rischio aggiuntivi. Apixaban, dabigatran etexilato e rivaroxaban sono anche approvati per la prevenzione del TEV in concomitanza con interventi di sostituzione dell'anca o del ginocchio. Rivaroxaban è anche approvato, in associazione con l'acido acetilsalicilico, in pazienti con malattia coronarica o malattia sintomatica delle arterie periferiche ad alto rischio di eventi ischemici, e in associazione con acido acetilsalicilico o acido acetilsalicilico più clopidogrel o ticlopidina, dopo un evento di sindrome coronarica acuta.

Il livello di evidenza dell'aumento del rischio di eventi trombotici ricorrenti in pazienti con diagnosi di sindrome antifosfolipidica (APS) differisce tra i DOAC attualmente in commercio. Ad oggi, non vi sono prove sufficienti che un DOAC offra una protezione adeguata nei pazienti con APS conclamata, in particolare in quelli a più alto rischio di eventi tromboembolici. L'uso di DOAC in questi pazienti non è raccomandato.

Nei pazienti con una storia di trombosi accertata con APS, l'uso di rivaroxaban è stato associato ad un aumento del rischio di eventi trombotici ricorrenti rispetto al warfarin. Altri DOAC ad azione diretta (apixaban, edoxaban e dabigatran etexilato) potrebbero essere associati ad un analogo aumento del rischio di eventi trombotici ricorrenti, rispetto ad un antagonista della vitamina K



come il warfarin.

I DOAC non sono raccomandati nei pazienti con APS, in particolare nei pazienti ad alto rischio (quelli che risultano positivi a tutti e tre i test per la determinazione degli anticorpi antifosfolipidi: lupus anticoagulante, anticorpi anti-cardiolipina e anticorpi anti-beta 2 glicoproteina I).

Il medico valuti se sia appropriato continuare il trattamento nei pazienti con APS che attualmente ricevono un DOAC per prevenire eventi tromboembolici, in particolare nei pazienti ad alto rischio, e consideri il passaggio a un antagonista della vitamina K.

Nota Informativa Importante:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/DOAC_APS_NII_20.05.2019.pdf



Ciproterone acetato e rischio di meningioma.

L'Agenzia Sanitaria Francese (ANSM) ha pubblicato nel settembre-ottobre 2018, sul proprio sito, due note informative importanti dirette ai professionisti sanitari per informarli dei risultati di uno studio farmaco-epidemiologico sul rischio di meningioma durante l'uso prolungato di ciproterone acetato nelle donne. I risultati di tale studio non sono ancora stati pubblicati.

A livello nazionale, si ricorda ai prescrittori di Androcur® (ciproterone acetato) di attenersi alle seguenti informazioni di sicurezza riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e rilevanti in merito al rischio di meningioma:

- in Italia l'uso di Androcur® non è indicato nelle donne;
- Androcur® è controindicato e non deve essere somministrato ai pazienti con meningioma o con anamnesi di meningioma; tale valutazione deve essere effettuata prima dell'inizio del trattamento;
- se ad un paziente trattato con Androcur® viene diagnosticato un meningioma, il trattamento deve essere interrotto;
- è stata segnalata la comparsa di meningiomi (singoli e multipli) in associazione all'uso prolungato (anni) di ciproterone acetato a dosi pari o superiori a 25 mg/die;
- il meningioma rientra tra gli effetti indesiderati di Androcur® che si verificano con frequenza non nota.

Androcur® non è raccomandato per l'uso in bambini e adolescenti maschi al di sotto dei 18 anni. Il profilo beneficio-rischio nelle indicazioni approvate nei pazienti di sesso maschile è considerato favorevole.

Nota Informativa Importante:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII_Androcur_20.05.2019.pdf



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



Leuprorelina a lento rilascio: errori di manipolazione.

L'EMA ha avviato una revisione dei medicinali contenenti leuprorelina a seguito di segnalazioni di errori di manipolazione durante la preparazione e la somministrazione di questi medicinali. In seguito a questi errori, alcuni pazienti potrebbero ricevere quantità insufficienti del farmaco, riducendo così i benefici del trattamento.

La revisione riguarda le formulazioni chiamate "a lento rilascio" o "depot" che vengono somministrate per iniezione sotto la cute o in un muscolo e rilasciano il principio attivo lentamente per 1-6 mesi. Queste formulazioni sono usate per il trattamento del cancro alla prostata, del cancro al seno e di patologie che interessano il sistema riproduttivo femminile (endometriosi, miomatosi uterina, fibrosi uterina e pubertà precoce).

Molte di queste formulazioni richiedono passaggi complessi per preparare le iniezioni. Secondo quanto riferito, errori di manipolazione con queste formulazioni hanno portato a problemi come perdite del farmaco dalla siringa o mancato rilascio dell'impianto dall'applicatore.

Il comitato per la sicurezza dell'EMA, il PRAC, valuterà ora tutti i dati disponibili e determinerà se sono necessarie misure per garantire che i medicinali siano preparati e somministrati in modo appropriato.

Mentre la revisione è in corso, gli operatori sanitari devono seguire attentamente le istruzioni per la preparazione dei medicinali contenenti leuprorelina in formulazione a lento rilascio (depot).

Comunicazione EMA:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Leuprorelin_Art_31_EMA_14.06.2019.pdf

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

Artrite reumatoide e rischio fratture: il ruolo dei farmaci.



I farmaci utilizzati dai pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) possono influenzare il rischio, già di per sé stesso elevato, di fratture. Dallo studio pubblicato sulla rivista *Annals of the Rheumatic Diseases* è emerso che, mentre gli oppioidi e gli inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRI) peggiorano il rischio di frattura, i farmaci anti-TNF e le statine, invece, lo riducono.

Esistono già in letteratura studi condotti nella popolazione generale che hanno riportato la capacità di alcuni farmaci di aumentare il rischio di frattura (dagli inibitori di pompa protonica agli SSRI, dalle benzodiazepine ai FANS e agli oppioidi). Nell'AR, invece, fino ad ora esistevano solo studi limitati sull'effetto degli oppioidi (aumento del rischio di fratture vertebrali).

Sono stati analizzati i dati relativi a 11.412 pazienti con AR (senza frattura progressa) reclutati nel registro osservazionale Usa FORWARD – The National Databank for Rheumatic Diseases – dal 2001 al 2017, aventi un'età media al reclutamento pari a 61,4 anni e con una durata media di malattia pari a 15,6 anni.

Nel corso del periodo di osservazione dello studio, avente una durata mediana di 3 anni

[ampiezza interquartile (interquartile range – IQR): 1,5-6 anni] sono state documentate 914 fratture.

Il modello di Cox, aggiustato per la presenza di fattori confondenti, ha mostrato un incremento statisticamente significativo del rischio di frattura a seguito dell'impiego di: glucocorticoidi per più di 3 mesi, indipendentemente dalla dose [HR per < 7,5mg/die = 1,26 (IC95% = 1,07-1,48) e per ≥ 7,5mg/die = 1,57 (IC95% = 1,27-1,94)]; oppioidi, indipendentemente dalla classificazione [HR oppioidi deboli = 1,37 (IC95% = 1,18-1,59) e HR oppioidi forti = 1,53 (IC95% = 1,24-1,88)]; SSRI (HR = 1,37; IC95% = 1,15-1,63).

Il rischio di frattura con oppioidi è aumentato già ad un mese dal loro utilizzo (HR = 1,66; IC95% = 1,26-2,04), mentre quello con SSRI è aumentato dopo 3 mesi (HR = 1,25; IC95% = 1,01-1,55).

Al contrario, l'impiego di statine (HR = 0,77; IC95% = 0,62-0,96) e quello di farmaci anti-TNF (HR = 0,72; IC95% = 0,54-0,97) è risultato associato ad una riduzione del solo rischio di fratture vertebrali.

È possibile che gli oppioidi aumentino il rischio di fratture innalzando il rischio di



cadute e a causa di effetti sul metabolismo osseo, anche se la gran parte del rischio osservata durante il primo mese di esposizione a questa classe di farmaci suggerisce che il rischio di caduta è il meccanismo più probabile.

Per contro, è stato osservato come l'elevato rischio di frattura associato agli SSRI si impenni con un loro impiego per periodi più prolungati. Ciò, stando ai ricercatori, potrebbe influenzare negativamente il metabolismo osseo.

Approfondimento:
Ann Rheum Dis 2019; doi:10.1136/annrheumdis-2019-215328.

I rischi della profilassi antibiotica post chirurgica.



La profilassi antibiotica post intervento chirurgico non solo non ha una dimostrata efficacia, rispetto a quella pre-intervento, ma si associa anche a un aumento del rischio di insufficienza renale e di infezioni da *Clostridium difficile*, tanto maggiore quanto più lunga è la durata della prescrizione.

Questi risultati vengono da uno studio di coorte statunitense multicentrico che ha analizzato i dati di 79.058 anziani sottoposti a intervento chirurgico e trattati con profilassi antibiotica pre e post chirurgica.

Il rischio di insufficienza renale acuta aumentava per ogni giorno aggiuntivo di profilassi dopo l'operazione (per gli interventi cardiaci l'odds ratio andava da 1,03 per i trattamenti inferiori ai due giorni a 1,82 per quelli superiori ai tre giorni; per gli interventi non cardiaci andava da 1,31 a 1,79). Particolarmente a rischio era la somministrazione di vancomicina. Parallelamente, aumentava anche il rischio di infezione da *Clostridium difficile* (con odds ratio da 1,08 a 3,65 con l'allungarsi dei tempi della profilassi antibiotica).

Il numero di casi da trattare per osservare un evento avverso (number needed to harm - NNH) era decisamente basso per l'insufficienza renale (da 9 a 4, secondo la durata del trattamento) e più alto per l'infezione da clostridio (da 2000 a 50).

Appare chiaro che la profilassi antibiotica post chirurgica non solo non riduce il rischio di infezione della ferita ma si associa anche a importanti eventi avversi che sono tanto più frequenti quanto più prolungata è la profilassi.

Approfondimento:
JAMA Surg 2019. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.0569.

Fluorochinoloni nelle malattie meningococciche.



Il Ministero della Salute ha diramato alcune precisazioni sull'uso di farmaci contenenti fluorochinoloni e sulla chemioprolifassi delle malattie invasive meningococciche. Alla luce delle recenti comunicazioni di EMA e AIFA in merito ai potenziali rischi correlati all'utilizzo dei farmaci in questione (cfr. *Farmacovigilanza Flash* 9/2018), il Ministero ha ritenuto opportuno fare alcune precisazioni sia per prevenire eventuali effetti indesiderati sia per ridurre la diffusione dell'antibiotico-resistenza nei confronti di questa importante classe di antibiotici che, talora, rappresentano la sola opzione terapeutica nei confronti di infezioni gravi e potenzialmente letali.

Poiché altri antibiotici sono disponibili per la profilassi post-esposizione delle infezioni meningococciche, si raccomanda di limitare l'uso dei fluorochinoloni ai casi in cui sia strettamente necessario, ovvero in caso di contatti stretti da sottoporre a profilassi ma con controindicazioni agli altri antibiotici indicati o di temporanea indisponibilità di questi ultimi.

La profilassi post-esposizione deve essere limitata ai soli contatti stretti e con il presupposto che l'esposizione deve essere avvenuta non oltre i 7 giorni antecedenti l'inizio della sintomatologia nel caso.

La chemioprolifassi dei contatti stretti deve essere fornita prima possibile, dopo la diagnosi microbiologica di meningococco, idealmente prima del tempo minimo di incubazione e, preferibilmente, entro le 48 ore dall'esordio clinico nel caso indice. I dati attualmente disponibili portano a ritenere che se somministrata dopo 14 giorni dall'inizio della malattia, essa ha utilità limitata.

Approfondimento:
<http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2019&codLeg=69246&parte=1%20&serie=null>.

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

Digossina: principali interazioni farmacologiche e fitoterapiche.



La digossina ha un indice terapeutico ristretto e diversi fattori possono predisporre al rischio di tossicità da digossina, come ad esempio un aumento della biodisponibilità e del volume di distribuzione e una riduzione della clearance in caso di alterata funzionalità renale. Inoltre, essendo un substrato della glicoproteina-P (P-gp), la digossina è suscettibile a numerose interazioni farmacologiche.

CLARITROMICINA. La co-somministrazione di claritromicina può aumentare marcatamente i livelli plasmatici di digossina. La combinazione dovrebbe essere evitata. Se somministrate in concomitanza la concentrazione plasmatica di digossina dovrebbe essere monitorata. Deve essere considerato l'uso di un farmaco antibatterico alternativo (antibatterici β -lattamici, cefalosporine).

Il meccanismo, probabilmente, è dovuto all'inibizione della P-gp nella mucosa intestinale e nei reni. È anche possibile che claritromicina, diminuendo l'attività batterica intestinale, inibisca la conversione intestinale di digossina ai metaboliti inattivi, che generalmente si verifica circa nel 10% dei pazienti.

IPERICO (Erba di San Giovanni). Il cotrattamento continuo risulta in una ridotta esposizione a digossina. L'ordine di grandezza dell'interazione varia a seconda della diversa preparazione di erba di San Giovanni. In 13 volontari sani, con una dose singola da 900 mg di erba di San Giovanni, dopo 10 giorni di cotrattamento, la C_{max} e l'AUC(0-24h) di digossina erano diminuite del 26% e del 28%, rispettivamente. L'uso concomitante di digossina e iperico dovrebbe essere evitato. Probabilmente, l'interazione è dovuta ad induzione della P-gp.

LAPATINIB. L'esposizione alla digossina somministrata per via orale aumenta dell'80%. Se possibile, dovrebbe essere evitata la combinazione. In caso di necessità della terapia concomitante, la dose di digossina dovrebbe essere ridotta e la concentrazione plasmatica strettamente monitorata. È fondamentale aumentare la dose di digossina alla sospensione del lapatinib. Il meccanismo è dovuto ad inibizione della P-gp ad opera del lapatinib.



VERAPAMIL. Verapamil aumenta i livelli sierici di digossina. Questa interazione può determinare aumentata tossicità da digossina (nausea, vomito, aritmia) e alterazioni della conduzione cardiaca (blocco AV). La combinazione deve essere evitata oppure devono essere monitorati attentamente i livelli plasmatici di digossina. Al posto di verapamil, possono essere usati amlodipina, isradipina o nicardipina. L'aumento dei livelli sierici di digossina con verapamil è dovuto alla riduzione della clearance renale e soprattutto extra-renale (biliare); si può anche avere una diminuzione del volume di distribuzione. È stato ipotizzato il coinvolgimento della P-gp. I maggiori livelli plasmatici di digossina con verapamil aumentano sia l'inotropismo che gli effetti tossici. Verapamil può potenziare l'aumento di sodio intracellulare indotto da digossina, aumentando il rischio di aritmie. È anche possibile un effetto sinergico sulla frequenza cardiaca e la conduzione atrioventricolare.

Altre interazioni clinicamente importanti si verificano con: alprazolam, amiodarone, estratti di senna, chinina/chinidina, ciclosporina, diltiazem, dronedarone, gentamicina, ginseng, idrossiclorochina, indometacina, lercanidipina, metoclopramide, propafenone, rifampicina, ticagrelor, antifungini azolici e antiretrovirali inibitori delle proteasi.

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

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.

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

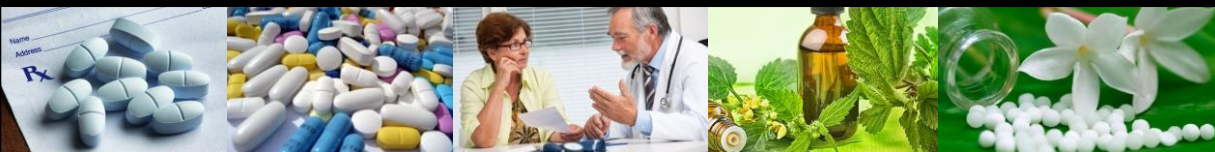
<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>

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



ASL VC

NEW FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 3, No. 6, Luglio 2019.



Soluzione Minerale Miracolosa.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha informato della vendita via internet di un prodotto denominato "Soluzione Minerale Miracolosa", "Supplemento Minerale Miracoloso", "Soluzione di biossido di cloro", "Soluzione di purificazione dell'acqua (WPS)" o con altri nomi, per il trattamento di numerose malattie, fra cui HIV, tubercolosi, malaria, epatite, cancro, autismo, dengue e chikungunya.

Alcuni siti web indicano che il prodotto è commercializzato dall'organizzazione Genesis Il Chiesa della Salute e Guarigione o da siti web collegati a questa organizzazione. Viene inoltre venduto anche attraverso altri siti web.

Sono stati accertati effetti negativi sulla salute derivanti dall'uso di questo prodotto, in almeno 18 paesi, alcuni dei quali europei; in un limitato numero di casi gli effetti negativi hanno messo a rischio la vita della persona.

La Soluzione Minerale Miracolosa (MMS) contiene clorito di sodio al 28% e viene fornita con un "attivatore" consistente in acido citrico, sebbene possano essere utilizzati anche l'acido cloridrico, il succo di limone o l'aceto. Mescolando MMS e attivatore si crea biossido di cloro, che rappresenta il componente attivo, i cui effetti terapeutici sono reclamizzati senza alcuna evidenza scientifica.

La principale via di somministrazione è la via orale, tuttavia sono descritte anche altre vie di somministrazione, quali l'applicazione sulla cute in combinazione con dimetilsolfossido (DMSO), la somministrazione tramite clistere, l'instillazione di gocce nelle orecchie e l'uso della borsa di gas MMS in cui l'utilizzatore espone la pelle avvolta in un'ampia borsa di plastica al biossido di cloro in forma gassosa.

Per la somministrazione orale, le istruzioni indicano di mescolare un numero uguale di gocce di MMS con acido citrico al 50%, acido cloridrico al 4% o con un altro attivatore, successivamente di aggiungere acqua o succo di frutta e, infine, di bere la miscela. Sui siti web sono inoltre descritti diversi altri protocolli, che variano in base alla patologia da trattare. La posologia parte da 1-2 gocce di MMG per arrivare a 15 gocce 2-3 volte al giorno. Un'altra indicazione riporta di assumere tante gocce quante sono tollerate in un'ora e

In questo numero.

Soluzione Minerale Miracolosa.	1
Tocilizumab: grave danno epatico.	2
Febuxostat e morte cardiovascolare.	2
Lisati batterici solo per le infezioni ricorrenti.	2
Anticoagulanti e inibitori di pompa.	3
Farmaci anticolinergici e rischio demenza.	3
Integratori con curcumina e danno epatico.	3
Digossina: principali interazioni.	4

ripetere per 10 ore al giorno per tre settimane.

Gli effetti segnalati più frequentemente consistono in vomito e diarrea persistenti, che talvolta portano a disidratazione, dolori addominali e dolori brucianti alla gola. Inoltre, c'è stata una segnalazione di metaemoglobinemia e anuria, due segnalazioni di anemia emolitica e una segnalazione di linfadenite istiolitica necrotizzante, probabilmente associate con l'uso di MMS. Non in tutti i casi era conosciuta la dose di MMS assunta, tuttavia un caso di anemia emolitica era associato all'assunzione di 15 gocce di MMS. I media hanno riportato un decesso associato all'uso del prodotto, ma quest'informazione non è stata confermata.

I siti web avvertono gli utilizzatori che possono manifestarsi nausea, vomito e diarrea e che questi sintomi evidenziano che il prodotto sta funzionando. Qualora i sintomi siano gravi, viene suggerito di ridurre la dose per alcuni giorni e poi di aumentarla nuovamente. Il fatto che gli utilizzatori possano credere che i sintomi gastrointestinali siano "normali", invece che effetti tossici, comporta due implicazioni: la prima è che gli utilizzatori possono persistere ad assumere dosi elevate, poiché il prodotto sta funzionando, aumentando il rischio di tossicità; il secondo è che gli utilizzatori possono decidere di non rivolgersi a un medico. Un'ulteriore rischio consiste nel fatto che l'utilizzatore può assumere MMS al posto di farmaci con dimostrata efficacia.

Approfondimenti:

<http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2019&codLe g=69853&parte=1%20&serie=null>

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE SU BIOTINA.

AIFA rende disponibili importanti informazioni di sicurezza sul rischio d'interferenza della biotina con alcune indagini di laboratorio clinicamente rilevanti tali da portare a una gestione inappropriata del paziente o ad una diagnosi errata.

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII_biotina_24.06.2019.pdf

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE SU MODAFINIL.

AIFA rende disponibili informazioni di sicurezza relative al principio attivo modafinil a seguito di una revisione annuale dei dati provenienti dal Registro di Gravidanza Statunitense di Nuvigil® e Provigil®.

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Modafinil_DHPC_11.06.2019.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.



Tocilizumab: raro rischio di grave danno epatico.

Tocilizumab (RoActemra®) è indicato per il trattamento di: artrite reumatoide (AR); arterite a cellule giganti (ACG) nei pazienti adulti [solo formulazione s.c.]; artrite idiopatica giovanile poliarticolare (AIGp) nei pazienti di età uguale o superiore a 2 anni; artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs).

Tocilizumab causa notoriamente un innalzamento transitorio o intermittente dei livelli delle transaminasi epatiche da lieve a moderato, con una frequenza maggiore quando usato in associazione con farmaci potenzialmente epatotossici (per es. metotressato).

Una valutazione cumulativa dei casi di grave danno epatico, compresa l'insufficienza epatica, segnalati con tocilizumab ha identificato 8 casi di danno farmaco-indotto al fegato correlato a tocilizumab, che comprendevano insufficienza epatica acuta, epatite e ittero. Questi eventi si sono manifestati in un periodo compreso tra 2 settimane e oltre 5 anni dopo l'inizio del trattamento con tocilizumab, con una latenza mediana di 98 giorni. Due casi di insufficienza epatica acuta hanno richiesto il trapianto di fegato.

In base ai dati tratti dalle sperimentazioni cliniche, questi eventi di grave danno al fegato sono considerati rari e il profilo beneficio/rischio di tocilizumab nelle indicazioni approvate rimane favorevole.

Nei pazienti con AR, ACG, AIGp e AIGs, i livelli di ALT e AST devono essere monitorati ogni 4-8 settimane per i primi 6 mesi di trattamento e successivamente ogni 12 settimane.



Le informazioni prescrittive attualmente approvate non raccomandano il trattamento con tocilizumab nei pazienti con livelli elevati di ALT o AST maggiori di 5 volte il limite superiore della norma (ULN). È necessario continuare a prestare cautela nel momento in cui si valuta l'inizio del trattamento con tocilizumab nei pazienti con livelli di ALT o AST maggiori di 1,5 volte l'ULN.

Nel caso in cui vengano identificate anomalie nei livelli degli enzimi epatici, potrebbero rendersi necessarie modifiche della dose di tocilizumab (riduzione della dose, sospensione o interruzione della terapia). Occorre avvisare i pazienti di rivolgersi subito a un medico qualora manifestino segni e sintomi di danno epatico.

Nota Informativa Importante:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/DHPC_Roactemra-IT_27.06.2019.pdf



Adenuric® (febuxostat): aumento del rischio di morte cardiovascolare.

Febuxostat è un inibitore selettivo non purinico della xantina ossidasi che manifesta un'attività antiiperuricemica, riducendo la formazione di acido urico. Alle dosi di 80 mg e 120 mg, è indicato per il trattamento dell'iperuricemia cronica con deposito di urato (compresa l'anamnesi, o la presenza, di tofi e/o di artrite gottosa). Inoltre, febuxostat 120 mg è indicato per la prevenzione e il trattamento dell'iperuricemia in pazienti adulti sottoposti a chemioterapia per neoplasie ematologiche maligne con un rischio da intermedio ad alto di sindrome da lisi tumorale (TLS).

Lo studio di fase IV CARES (Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities) è uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, di non inferiorità condotto negli USA, in Canada e in Messico per la valutazione della sicurezza cardiovascolare di febuxostat e di allopurinolo in soggetti con gotta e comorbidità cardiovascolari importanti. Sono stati reclutati più di 6.000 pazienti per confrontare gli esiti cardiovascolari con febuxostat rispetto ad allopurinolo.

Nello studio è stato osservato un rischio significativamente maggiore di mortalità per qualsiasi causa e di morte per cause cardiovascolari nei pazienti trattati con febuxostat rispetto ai pazienti trattati con allopurinolo.

Pertanto, il trattamento con febuxostat nei pazienti con malattia cardiovascolare importante preesistente (es. infarto miocardico, ictus o angina instabile) deve essere evitato, tranne quando non siano disponibili altre opzioni terapeutiche adeguate.

Nota Informativa Importante:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Febuxostat%20D_HPC_IT.pdf



Lisati batterici solo per la profilassi delle infezioni ricorrenti.

I prodotti a base di lisati batterici contengono cellule batteriche frammentate con lo scopo di stimolare il sistema immunitario per riconoscere e combattere le infezioni.

A seguito di una revisione, richiesta dall'Italia, da cui è emerso che non ci sono dati robusti che ne dimostrino l'efficacia nel trattare le affezioni respiratorie in corso o nella prevenzione della polmonite, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) raccomanda che i medicinali a base di lisati batterici autorizzati per le malattie respiratorie siano utilizzati soltanto per la prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti, con l'esclusione della polmonite.

In questa revisione, il Comitato per i Medicinali per uso Umano dell'EMA (CHMP) ha preso in considerazione i risultati di studi clinici, i dati sugli effetti avversi segnalati per questi medicinali e il parere di un gruppo di esperti sulle malattie infettive.

Sebbene i dati siano limitati, dalla loro rivalutazione sono emerse alcune evidenze di efficacia di tali prodotti nella prevenzione delle infezioni ricorrenti delle vie respiratorie ed il profilo di sicurezza è risultato in linea con l'atteso per questa tipologia di prodotti.

Pertanto, questi prodotti non devono essere usati per trattare infezioni delle vie respiratorie in corso o per prevenire la polmonite, mentre possono continuare ad essere utilizzati per la prevenzione delle infezioni delle vie respiratorie ricorrenti (eccetto la polmonite) in pazienti che si ammalano frequentemente.

I pazienti dovranno essere opportunamente consigliati in merito.

Comunicazione EMA:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Bacterial_lysat_es_EMA_28.06.2019.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!

Anticoagulanti e inibitori di pompa.

Uno studio retrospettivo di coorte, svolto negli Stati Uniti sugli assistiti da Medicare tra gennaio 2011 e settembre 2015, rileva che l'associazione di un inibitore di pompa a qualunque anticoagulante orale è in grado di ridurre il rischio di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore associato a questi farmaci.

Anzitutto, i ricercatori hanno posto la loro attenzione nel confronto tra anticoagulanti per stabilire quale si associasse più spesso a un'emorragia gastrointestinale. Hanno valutato i dati di 1.643.123 pazienti in terapia con un anticoagulante orale (apixaban, dabigatran, rivaroxaban o warfarin) usando come parametro di riferimento l'incidenza di ricoveri ospedalieri per un fatto emorragico gastrointestinale.

In totale nei 754.389 anni-persona di follow up l'incidenza di ricoveri nei soggetti trattati era 115 per 10.000 anni-persona, con notevoli differenze tra farmaco e farmaco: 144 per 10.000 anni-persona con il rivaroxaban, 73 per 10.000 anni-persona con l'apixaban, 120 per 10.000 anni-persona con il dabigatran e 113 per 10.000 anni-persona con il warfarin (differenze statisticamente significative nel confronto tra rivaroxaban e gli altri singoli

farmaci).

Definito quindi che il rivaroxaban è il farmaco associato più spesso ai fatti emorragici, è emerso che il più sicuro da questo punto di vista sarebbe l'apixaban.

A questo punto i ricercatori hanno approfondito l'analisi confrontando i dati dei pazienti trattati con il solo anticoagulante orale con quelli dei pazienti a cui era stato prescritto anche un inibitore di pompa. L'associazione con un inibitore di pompa (follow up di 264.447 anni-persona) aveva un effetto protettivo: 76 casi di ricovero per emorragia per 10.000 anni-persona rispetto ai 115 con i soli anticoagulanti orali (rapporto tra i tassi di incidenza 0,66, limiti di confidenza al 95% da 0,62 a 0,69). L'effetto benefico della gastroprotezione emergeva anche valutando ogni singolo anticoagulante (0,66 per 10.000 anni-persona per l'apixaban, 0,49 per il dabigatran, 0,75 per il rivaroxaban e 0,65 per il warfarin).

In caso di terapia anticoagulante orale per ridurre il rischio emorragico gastroenterico è bene associare un inibitore di pompa. Occorre ricordare anche che il rischio emorragico è variabile da farmaco a farmaco e che va tenuto in considerazione al

Farmaci anticolinergici e rischio demenza.

I medicinali anticolinergici hanno effetti avversi cognitivi a breve termine, ma non è chiaro se l'uso a lungo termine sia associato ad aumento del rischio di demenza.

Gli anticolinergici sono una vasta classe farmacologica con diverse indicazioni terapeutiche (depressione, Parkinson, vescica iperattiva, ecc.) che agisce bloccando un neurotrasmettitore importante per memoria e apprendimento, l'acetilcolina.

Uno studio pubblicato su JAMA Internal Medicine ha valutato se l'esposizione ad anticolinergici fosse associata a rischio di demenza in 58.769 pazienti con diagnosi di demenza e 225.574 controlli, di età ≥ 55 anni ed età media dei casi alla diagnosi 82,4 anni (7,0 la deviazione standard). L'esposizione primaria era rappresentata dalle dosi giornaliere standardizzate totali (TSDD) di anticolinergici prescritti negli 1-11 anni precedenti la data di diagnosi di demenza.

L'odds ratio aggiustato (AOR) è risultato 1,06 (IC 95% 1,03-1,09) nella categoria di esposizione cumulativa più bassa (1-90 TSDD) e 1,49 (IC 1,44-1,54) in quella più alta (>1095 TSDD), rispetto a nessun farmaco anticolinergico. Ci sono stati aumenti significativi nel rischio di demenza per antidepressivi anticolinergici (AOR=1,29, IC 1,24-1,34), farmaci antiparkinson (AOR=1,52, IC 1,16-2,00), antipsicotici (AOR=1,70, IC 1,53-1,90), farmaci anti-muscarinici della vescica (AOR=1,65, IC 1,56-1,75) e farmaci antiepilettici (AOR=1,39, IC 1,22-1,57), tutti per più di 1095 TSDD.

Questi risultati evidenziano l'importanza di ridurre l'esposizione ai farmaci anticolinergici nelle persone di mezza età e negli anziani.

Approfondimento:

JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2019.0677.

Integratori con curcumina e danno epatico: prudenza.

Occhio all'uso protratto, in particolare nelle donne anziane, e al fai da te. Troppo spesso, infatti, il ricorso a prodotti a base di curcumina e a integratori in senso più generale, sfugge al controllo dei medici quando, in caso di eventi avversi, sarebbe sufficiente la sospensione immediata dell'assunzione, di cui però, il più delle volte, è a conoscenza solo il consumatore.

Queste alcune delle avvertenze che la Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva (SIGE) ha diramato in un comunicato a seguito dei casi di epatopatia segnalati in Italia di recente e legati all'uso di integratori a base di curcumina.

Problemi di epatotossicità sono descritti nel 5 per cento circa dei pazienti che usano integratori contenenti curcumina, soprattutto a seguito di un uso protratto, superiore a un mese, tali prodotti possono causare un danno epatico dovuto forse ad alcuni componenti presenti che interagiscono con la curcumina, o all'interazione di questi integratori con farmaci assunti in concomitanza.

Altro aspetto da sottolineare è che appaiono a maggior rischio le donne anziane, che sono anche le più grandi consumatrici di questi prodotti e che probabilmente non lo riferiscono al proprio medico, non ritenendone rischiosa l'assunzione, ma anzi di beneficio per la propria salute.

Curarsi in modo naturale in linea di principio non è sbagliato, ma è fondamentale evitare il fai-da-te e affidarsi a degli specialisti competenti, soprattutto in caso di patologie severe.

Approfondimento:

https://www.sigeitalia.it/allegati/RS/19_06/19_06_Com_St_SIGE.pdf



Farmacovigilanza.eu nasce dal lavoro di un gruppo composto da rappresentanti dei Centri regionali di farmacovigilanza di Veneto, Lombardia ed Emilia-Romagna e dall'editore scientifico Zadig.

Alle numerose attività collaborano esperti provenienti da centri ospedalieri, dalla medicina generale e dalla pediatria di libera scelta. Il gruppo, oltre a pubblicare la rivista Focus Farmacovigilanza, cura il sito Internet e il suo aggiornamento continuo.

<https://www.farmacovigilanza.eu/focus>

momento della scelta prescrittiva, valutando di volta in volta le caratteristiche del paziente.

Approfondimento:

Ray WA et al. JAMA 2018; 320(21): 2221-30.

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

Digossina: altre interazioni da non tralasciare.



Continua la carrellata sulle interazioni tra digossina e altri farmaci o fitoterapici che, per via della ristretta finestra terapeutica del farmaco stesso, possono portare facilmente a reazioni avverse per superamento della concentrazione minima tossica (MTC). Gravi aritmie e altre manifestazioni tossiche insorgono con valori di digossinemia superiori a 2,0 ng/ml; tuttavia, i segni di tossicità possono verificarsi con valori inferiori a 1,3-1,5 ng/ml. Lo studio DIG ha rilevato che livelli sierici di digossina inferiori a 1,2 ng/ml erano correlati a minor incidenza di eventi cardiovascolari avversi (J Am Coll Cardiol. 2005;46(3):497). Nei pazienti con frazione di eiezione del ventricolo sinistro inferiore al 45% il beneficio clinico si ottiene a concentrazioni sieriche tra gli 0,5 e gli 0,8 ng/ml.

ALPRAZOLAM. La concentrazione plasmatica di digossina può aumentare in modo sostanziale in alcuni pazienti, soprattutto negli anziani. Si raccomanda, pertanto, di controllare attentamente la concentrazione di digossina quando si introduce il trattamento con alprazolam soprattutto negli anziani. Vi è una probabile riduzione della clearance renale di digossina.

AMIODARONE. Possono aumentare i livelli sierici di digossina. Vi è un aumento del rischio di bradicardia e di disturbo della conduzione atrioventricolare. È necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche di digossina e se necessario ridurre la dose, in genere del 50% circa. Si raccomanda di monitorare l'ECG e la frequenza cardiaca. Amiodarone possiede emivita molto lunga e le interazioni si possono manifestare anche da settimane a mesi dopo la sospensione della terapia. Il meccanismo è quello dell'inibizione della clearance dei glicosidi digitali da parte di amiodarone, probabilmente mediante inibizione della p-glicoproteina.

CANRENONE e SPIRONOLATONE. Con l'uso concomitante i livelli sierici di digossina potrebbero essere incrementati. Sono raccomandati monitoraggio frequente dei livelli sierici di digossina e segni clinici di tossicità da digossina. Potrebbero essere necessarie regolazioni del dosaggio della digossina. Il meccanismo è quello dell'inibizione della secrezione renale della digossina.



DRONEDARONE. La concentrazione di digossina può aumentare notevolmente, e anche il rischio di bradicardia. Si consiglia prudenza. Si dovrebbe ridurre del 50% la dose di digossina e si dovrebbero monitorare attentamente la concentrazione di digossina, i sintomi clinici di tossicità e le alterazioni dell'ECG. Il trasporto PGP-mediato di digossina è inibito, aumentando così l'esposizione alla digossina. C'è anche un rischio di interazione farmacodinamica, poiché entrambe le sostanze possono diminuire la frequenza cardiaca e prolungare la conduzione AV.

SENNA. L'uso di preparati di senna (*Cassia angustifolia* L.) può aumentare la concentrazione di digossina, aumentando il rischio di effetti collaterali. Pertanto, è necessario limitare l'utilizzo di lassativi a base di estratti di senna nei pazienti in terapia con digossina. In caso di co-somministrazione monitorare il paziente per la comparsa di segni di tossicità da digossina. I lassativi a base di senna potrebbero aumentare l'assorbimento intestinale di digossina, aumentandone quindi l'esposizione e la conseguente tossicità.

TICAGRELOR. In alcuni pazienti la media dei livelli di digossina a valle è aumentata di 2 volte. È raccomandato lo stretto monitoraggio del tasso plasmatico della digossina con l'inizio e l'interruzione dell'uso concomitante.

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

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.

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>

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



ASL VC



NEW

FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 3, No. 7, Novembre 2019

RISK
ManagementCurcuma ed epatiti acute
colestatiche.

L'Istituto Superiore di Sanità coordina dal 2002 il sistema nazionale di fitovigilanza. Tale sistema si basa sulla raccolta e valutazione di segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse insorte dopo l'assunzione di integratori alimentari, vitamine, probiotici, prodotti erboristici, tisane, medicinali omeopatici privi di AIC, preparazioni galeniche e/o magistrali a base di piante officinali, preparati della medicina tradizionale cinese o ayurvedica.

Da dicembre 2018, le segnalazioni possono essere effettuate anche online tramite la piattaforma VigiErbe, sviluppata dall'Università di Verona (www.vigierbe.it).

Da aprile 2002 al 30 giugno 2019 sono pervenute al sistema di fitovigilanza 62 segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse associate a integratori contenenti curcuma, da sola o in associazione ad altri ingredienti. Di queste, 34 (55%) riportavano sintomi attribuibili a un danno epatico. Sette schede di segnalazione sono state escluse dall'analisi poiché incomplete. In letteratura le segnalazioni al riguardo sono molto scarse.

Le 27 segnalazioni analizzate sono tutte giunte tra il 10 novembre 2018 e il 17 giugno 2019. L'età mediana dei soggetti era 55 anni (range 29-71 anni), per la gran parte di genere femminile (solo 3 uomini, 11%). Tutti i casi sono stati ospedalizzati, a parte uno, in cui l'epatite è stata diagnosticata in seguito a un controllo occasionale. In quasi tutti i casi la diagnosi, riportata sulla scheda di segnalazione o desunta da relazioni di follow up, era di epatite acuta, in 11 casi era specificato trattarsi di una epatite colestatica.

In 7 delle 27 segnalazioni era indicato che non c'era stata una assunzione concomitante di farmaci; in 10 non era riportata la presenza di farmaci concomitanti, anche se non è stato possibile stabilire se si fosse in presenza di una informazione mancante o se effettivamente non siano stati assunti farmaci; in altri 10 casi era riportato l'uso di farmaci concomitanti, alcuni dei quali con epatotossicità nota o sospetta, e 2 di questi pazienti avevano assunto anche integratori non a base di curcuma.

Per quanto riguarda gli integratori assunti, 17 pazienti (63%) avevano utilizzato integratori a base di curcumina ad alto titolo e piperina in varie quantità; 6 pazienti avevano assunto integratori con curcuma associata ad altri ingredienti (2 a echinacea, 3 a boswellia e uno a riso rosso fermentato e berberina). Un paziente aveva assunto un integratore contenente solo Curcuma longa e due pazienti avevano assunto due alimenti contenenti curcuma, zenzero e tarassaco. In un caso non è stato specificato il nome dell'integratore. La durata d'uso riportata sulle segnalazioni andava da 8 giorni a 8 mesi (mediana 2 mesi).

In questo numero.

Curcuma ed epatiti acute colestatiche.	1
Metotrexato: errori di dosaggio.	2
Elmiron®: rischio di maculopatia pigmentosa.	2
Picato® e tumore cutaneo.	2
Sonidegib: prevenzione del rischio teratogenico.	3
Ondansetron nel primo trimestre di gravidanza.	3
Fingolimod: rischio di malformazioni congenite.	3
Nutrizione parenterale pediatrica: no alla luce.	4

In tutti i casi è stata effettuata la valutazione del nesso di causalità tra l'assunzione dell'integratore a base di curcuma e la reazione epatica. In 17 casi l'associazione è stata ritenuta probabile; in 9 la relazione causale è risultata possibile; un caso è stato definito inclassificabile, in attesa di ulteriori dati.

Alla luce delle reazioni avverse segnalate, si è ritenuto necessario valutare l'eventuale presenza di sostanze estranee alla composizione dei prodotti in questione (contaminanti o sostanze volontariamente aggiunte) e al contempo valutare la composizione del costituente caratterizzante (curcuma). Le ricerche effettuate sui campioni analizzati in ISS hanno dato esito negativo relativamente alla presenza di sostanze volontariamente aggiunte o contaminanti.

La frequenza di nuovi eventi di epatopatia, insieme alla omogeneità delle diagnosi e dei prodotti assunti, hanno evidenziato un segnale di rischio associato all'uso di integratori alimentari a base di curcuma.

Nel luglio scorso il Ministero della Salute ha deciso, sulla base degli approfondimenti effettuati, di "adottare una specifica avvertenza per l'etichettatura degli integratori in questione, volta a sconsigliarne l'uso a soggetti con alterazioni della funzione epato-biliare o con calcolosi delle vie biliari e, in caso di concomitante assunzione di farmaci, ad invitare comunque a sentire il parere del medico".

A partire dal 1 gennaio 2020, pertanto, l'etichetta di tutti gli integratori alimentari contenenti preparati ed estratti di piante del genere Curcuma presenti sul mercato: dovrà necessariamente riportare l'avvertenza in questione; non dovrà più riportare l'indicazione di effetti fisiologici relativi a "funzione epatica", "funzione digestiva" e "funzionalità del sistema digerente".

Focus Farmacovigilanza

<https://www.farmacovigilanza.eu/content/epatiti-acute-colestatiche-associate-prodotti-base-di-curcuma>

Istituto Superiore di Sanità

https://www.epicentro.iss.it/fitosorveglianza/sorv_reaz-avv

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.



Metotrexato: errori di dosaggio potenzialmente fatali.

Metotrexato è autorizzato nell'Unione Europea per due diverse tipologie di indicazioni, ciascuna delle quali con un diverso calendario di dosaggio:

- per il trattamento di patologie tumorali, in cui la frequenza dipende dal regime terapeutico e può richiedere la somministrazione giornaliera di metotrexato;
- per il trattamento di malattie infiammatorie, incluse l'artrite reumatoide, la psoriasi e la malattia di Crohn, che richiedono l'impiego del metotrexato una volta alla settimana.

Nonostante le misure già adottate per prevenire errori di dosaggio, continuano a essere segnalati casi gravi, talvolta fatali, di pazienti, in trattamento per malattie infiammatorie, che hanno assunto metotrexato una volta al giorno anziché una volta alla settimana.

Un'analisi dei dati di sicurezza condotta a livello Europeo ha rilevato che questi errori possono verificarsi in tutte le fasi del trattamento.

Solo i medici con esperienza nell'uso di medicinali contenenti metotrexato devono prescriberli.

Gli operatori sanitari che prescrivono o dispensano metotrexato per malattie infiammatorie devono:

- fornire al paziente/persona che fornisce assistenza le istruzioni di dosaggio complete e chiare sul suo impiego una volta alla settimana;
- verificare attentamente in occasione di ogni nuova prescrizione / somministrazione che il paziente/persona che fornisce assistenza comprenda che il medicinale deve essere usato una volta alla



settimana;

- decidere insieme al paziente/persona che fornisce assistenza in quale giorno della settimana il paziente assumerà metotrexato;
- informare il paziente/persona che fornisce assistenza dei segni di sovradosaggio e istruirlo/a a rivolgersi immediatamente al medico in caso di sospetto sovradosaggio.

Le reazioni avverse sospette e qualsiasi errore terapeutico devono essere segnalati secondo il sistema nazionale di segnalazione spontanea dell'Agenzia Italiana del Farmaco, al Responsabile Locale di Farmacovigilanza o attraverso la piattaforma Vigifarmaco.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847370/2019.11.22_NII_methotrexato.pdf/663115ce-a8dc-5d71-2792-a4a6d700faa5.



Elmiron®: rischio di maculopatia pigmentosa.

Elmiron® (pentosano polisolfato sodico) è indicato per il trattamento della sindrome della vescica dolorosa caratterizzata da glomerulazioni o ulcere di Hunner negli adulti con dolore da moderato a severo, urgenza e frequenza aumentata della minzione.

Casi di maculopatia pigmentosa sono stati descritti nella letteratura in seguito all'uso di polisolfato di pentosano sodico in pazienti con diagnosi di cistite interstiziale, nota anche come sindrome della vescica dolorosa. Nella maggior parte dei casi, ciò è avvenuto in seguito all'uso a lungo termine e a un dosaggio superiore al dosaggio raccomandato di 100 mg per via orale tre volte al giorno.

Il tipo di maculopatia pigmentosa descritta differisce dalle altre forme ed è stata osservata solo con l'uso di Elmiron®.

La patogenesi della maculopatia pigmentosa con il polisolfato di pentosano sodico è tuttora incerta e non è noto se l'interruzione del farmaco possa fermare o modificare il decorso di questo disturbo retinico; tuttavia, a titolo precauzionale, occorre considerare l'interruzione del trattamento nei pazienti interessati.

Data la gravità e la natura potenzialmente irreversibile della maculopatia pigmentosa, tutti i pazienti devono essere sottoposti a regolari esami oculistici, in particolare coloro che assumono polisolfato di pentosano sodico a lungo termine.

I pazienti devono essere avvisati di consultare tempestivamente un medico in caso di alterazioni visive, quali difficoltà di lettura e lentezza nell'adattamento ad ambienti scarsamente illuminati o a luce ridotta.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847370/elmiron-DHPC_IT.pdf/95170fa8-c4d8-c9f6-97fb-f91489c01bb6.



Picato®: cautela se anamnesi positiva di cancro alla pelle.

Picato® (ingenolo mebutato) viene usato per il trattamento della cheratosi attinica negli adulti, quando lo strato esterno della pelle interessata non è ispessito o rialzato.

Durante la valutazione della domanda iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio, si è tenuto conto del potenziale di Picato di indurre il cancro della pelle; nel 2017, a seguito della disponibilità di dati ottenuti con lo studio LP0105-1020 il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Picato® è stato aggiornato per riflettere l'informazione circa un eccesso di tumori benigni della pelle (cheratoacantoma). Inoltre, nei risultati preliminari dello studio di sicurezza a lungo termine LP0041-63, tuttora in corso, si è osservato uno squilibrio nell'incidenza di carcinoma a cellule squamose tra il braccio trattato con ingenolo mebutato e il braccio trattato con imiquimod. Una meta-analisi di quattro studi sul composto correlato ingenolo disoxate ha mostrato un incremento del cancro della pelle a 14 mesi nel gruppo attivo rispetto al veicolo di controllo, quando si è analizzata complessivamente l'incidenza di tutti i tipi di tumori, compresi carcinoma basocellulare, malattia di Bowen e carcinoma a cellule squamose.

Si raccomanda che Picato® sia usato con cautela nei pazienti con anamnesi di cancro cutaneo.

Inoltre, gli operatori sanitari devono consigliare ai pazienti di prestare attenzione all'eventuale sviluppo di lesioni cutanee e di rivolgersi immediatamente al medico nel caso in cui si sviluppino tali lesioni.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847370/IT_DHPC_Picato.pdf/82c810f3-33e7-cf6a-a47f-6aaea5cbbf0.

**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!



Sonidegib: programma per la prevenzione del rischio teratogenico.

Odomzo® (sonidegib) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma basocellulare in stadio localmente avanzato che non sono suscettibili di intervento chirurgico curativo o radioterapia. Gli inibitori della via di segnalazione di Hedgehog si sono dimostrati embriotossici e/o teratogeni in più specie animali e possono provocare gravi malformazioni.

È stato pertanto sviluppato un Programma di Prevenzione della Gravidanza per rafforzare le avvertenze relative al rischio teratogeno previsto di Odomzo® e per offrire consigli sulla contraccezione, i test di gravidanza e altre misure necessarie per ridurre al minimo tale rischio.

Odomzo® può provocare morte embriofetale o gravi malformazioni alla nascita e NON DEVE essere utilizzato durante la gravidanza.

Alle donne in età fertile è richiesto: di effettuare un test di gravidanza nei 7 giorni precedenti il trattamento con Odomzo® e mensilmente per tutta la durata del trattamento; di utilizzare due metodi contraccettivi raccomandati durante la terapia con Odomzo® e per i 20 mesi successivi all'ultima dose, a meno che non si astengano dai rapporti sessuali.

I pazienti di sesso maschile DEVONO usare il preservativo (con spermicida, se disponibile) durante i rapporti sessuali con una donna mentre assumono Odomzo® e per 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Ai medici prescrittori si raccomanda di assicurarsi che TUTTI i pazienti:

- siano adeguatamente informati sugli effetti teratogeni di Odomzo®;
- ricevano l'opuscolo per il paziente che comprende la scheda promemoria per il paziente e il modulo di verifica delle avvertenze;
- compilino e firmino il modulo di verifica delle avvertenze come prova di essere stati informati adeguatamente sul rischio di teratogenicità e sulle misure per ridurre al minimo tale rischio.

La prescrizione iniziale e la dispensazione di Odomzo® devono avvenire entro 7 giorni dalla data di esecuzione di un test di gravidanza negativo. La prescrizione deve essere limitata a 30 giorni di trattamento e per la continuazione della terapia è necessaria una nuova prescrizione.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/DHPC_ODOMZO_15.07.2019.pdf/0811b530-35ef-e0e8-605f-76bad4043565.

I materiali educazionali, previsti dalle Good Vigilance Practice (GVP) si configurano come un ulteriore e fondamentale strumento per la minimizzazione del rischio, rientrando a far parte di quella categoria di interventi che si propongono di ridurre la frequenza delle reazioni avverse legate all'utilizzo e/o esposizione al farmaco, di ridurre la gravità con cui queste impattano sui pazienti e/o massimizzare il rapporto rischio/beneficio proprio di tutti i farmaci. La safety del paziente, fine primario delle GVP, sarà quindi strettamente correlata con la creazione di un efficace ed efficiente piano di gestione del rischio.

Ondansetron: rischio esposizione nel primo trimestre di gravidanza.



Ondansetron è un antagonista della serotonina (5HT₃) indicato per il controllo della nausea e del vomito indotti da chemioterapia antitumorale e dalla radioterapia e per la profilassi e il trattamento della nausea e del vomito post-operatori. Ondansetron non è approvato per il trattamento della nausea e del vomito in gravidanza.

Sulla base di dati clinici derivanti da studi epidemiologici, si sospetta che ondansetron possa provocare malformazioni orofacciali se somministrato durante il primo trimestre di gravidanza. In uno studio di coorte comprendente 1,8 milioni di gravidanze, l'uso di ondansetron nel primo trimestre è stato associato ad un aumento del rischio di schisi orali (3 casi aggiuntivi ogni 10.000 donne trattate; rischio relativo corretto pari a 1,24 [IC 95% 1,03-1,48]). Gli studi epidemiologici disponibili sul rischio di malformazioni cardiache mostrano risultati contrastanti. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla tossicità riproduttiva.

Ondansetron non deve essere utilizzato durante il primo trimestre di gravidanza.

I medici devono assicurarsi che tutte le pazienti che presentano le condizioni cliniche per essere trattate con ondansetron siano adeguatamente informate e siano a conoscenza dei rischi potenziali per il feto associati al trattamento con ondansetron durante la gravidanza.

Le donne in età fertile devono prendere in considerazione l'utilizzo di misure contraccettive se trattate con ondansetron.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847370/Zofran_DHPC_IT.pdf/cf65901c-55bc-1323-e558-48a83b2dff5c.

Fingolimod: rischio di malformazioni congenite.



Gilenya® è indicato in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività.

Il recettore modulato da fingolimod è coinvolto nella formazione vascolare durante l'embriogenesi. Sulla base dell'esperienza nell'uomo, i dati post-marketing suggeriscono che l'uso di fingolimod è associato ad un aumento di 2 volte del rischio di malformazioni congenite maggiori quando è somministrato durante la gravidanza rispetto al tasso osservato nella popolazione generale.

Le malformazioni maggiori più frequentemente segnalate sono: malattia cardiaca congenita come difetti del setto atriale e ventricolare, tetralogia di Fallot; anomalie renali; anomalie muscoloscheletriche.

Nel "Pacchetto Informativo per il Medico" che comprende 3 materiali educazionali sono fornite informazioni per facilitare la regolare consulenza alle pazienti sul rischio di tossicità riproduttiva: checklist per il medico; guida per il paziente/genitore/caregiver; promemoria per la paziente specifico per la gravidanza.

Per le donne in età fertile, prima dell'inizio e durante il trattamento assicurarsi che: la paziente sia informata sul rischio di effetti dannosi per il feto associati a fingolimod; un risultato negativo al test di gravidanza sia disponibile prima di iniziare qualsiasi trattamento; misure contraccettive efficaci siano usate durante il trattamento e per 2 mesi dopo l'interruzione di fingolimod, il trattamento con fingolimod sia interrotto 2 mesi prima di pianificare una gravidanza.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847370/DHPC_Gilenya_02.09.2019.pdf/2536b842-ffa9-efd1-8fca-64b808ac8c66.

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

Medicinali per nutrizione parenterale: necessità di protezione dalla luce per ridurre il rischio di effetti indesiderati gravi nei neonati prematuri.



Durante la somministrazione a neonati e bambini al di sotto dei 2 anni di età, i prodotti per nutrizione parenterale contenenti aminoacidi e/o lipidi devono essere protetti dalla luce (contenitori e set di infusione).

La Nutrizione Parenterale (NP) è indicata nei neonati pretermine e a termine quando la nutrizione orale o enterale non è possibile, insufficiente o controindicata.

Studi clinici e di laboratorio hanno mostrato che l'esposizione alla luce dei medicinali per NP causa la formazione di perossidi e altri prodotti di degradazione quantificabili nelle soluzioni sperimentali per NP, negli animali e nei neonati. I prodotti per NP contenenti vitamine e/o lipidi potrebbero essere più sensibili. L'ambiente e la luce ambientale ed in particolare la fototerapia contribuiscono alla formazione di perossidi.

I dati a sostegno dell'effetto causato dall'esposizione alla luce includono studi che mostrano che la formazione di prodotti di fotodegradazione dei medicinali per NP può essere rallentata o prevenuta mediante l'adozione di varie misure di protezione dalla luce. Una meta-analisi condotta su quattro studi clinici randomizzati controllati indica una mortalità ridotta all'età gestazionale di 36 settimane quando vi è la protezione dalla luce (Chessex et al., 2017).

La rilevanza clinica della protezione dalla luce dei medicinali per NP è particolarmente importante nei bambini prematuri con elevate esigenze nutrizionali e con velocità di infusione endovenosa lenta. Si ritiene che diverse condizioni correlate alla prematurità con insufficiente capacità antiossidante siano fattori di rischio per il meccanismo patologico alla base della formazione di perossidi. I neonati molto prematuri sono considerati ad alto rischio di stress ossidativo correlato a molteplici fattori di rischio tra cui ossigenoterapia, sistema immunitario immaturo e risposta infiammatoria con ridotta capacità antiossidante ed esposizione a luce ad alta energia (fototerapia). Mentre i dati sui danni riguardano



principalmente i neonati prematuri, la protezione dalla luce dovrebbe essere adottata come misura precauzionale per questi prodotti anche per i neonati ed i bambini al di sotto dei 2 anni.

La protezione dalla luce dei prodotti per NP, inclusa la copertura dei contenitori e dei set di somministrazione, è raccomandata nelle linee guida sulla NP pediatrica dalla Società Europea di Gastroenterologia Pediatrica, Epatologia e Nutrizione (ESPGHAN) e dalla Società Europea di Nutrizione Clinica e Metabolismo (ESPEN).

Si ricorda che gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare le sospette reazioni avverse da farmaco nei neonati e nei bambini di età inferiore ai 2 anni trattati con prodotti per nutrizione parenterale in conformità con il sistema nazionale di segnalazione spontanea. Le segnalazioni possono essere inviate in formato cartaceo al Responsabile Aziendale di Farmacovigilanza oppure trasmesse online attraverso la piattaforma Vigifarmaco (www.vigifarmaco.it).

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847370/Nutrizione_Parenterale_DHPC_02_09_2019.pdf/6d10adf4-1ca7-1b09-1b09-2786-88aa3a0ec85e.

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. 3, No. 8, Dicembre 2019

RISK
Management

Eventi avversi associati a Cannabis per uso medico.

Tetraidrocannabinolo (THC) e cannabidiolo (CBD) sono le principali sostanze attive della Cannabis sativa e tra i bersagli farmacologici hanno entrambi i recettori dei cannabinoidi (CB₁ e CB₂), il recettore del peptide correlato al gene della calcitonina, i canali ionici ligando dipendenti dei recettori 5-HT_{3A} umani e altri canali ionici ed enzimi. L'azione di THC e CBD su questi recettori è responsabile delle loro attività terapeutiche, che vanno dal sollievo dal dolore alle proprietà antiemetiche, antiipiletiche e anti craving.

L'Italia ha riconosciuto legalmente la Cannabis a uso medico nel 2006. Nel 2016 è stata autorizzata la produzione italiana di Cannabis e lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze ha iniziato a coltivare e trattare la Cannabis in un ambiente controllato e standardizzato, secondo le Good Manufacturing Practice. La Cannabis terapeutica può essere prescritta come preparazione magistrale, come estratto in olio, filtro per decotto e sacchetti per inalazione attraverso un dispositivo autorizzato.

Il gruppo di ricerca in Farmacovigilanza, Fitovigilanza e Farmacoepidemiologia dell'Università degli Studi di Firenze, in collaborazione con il CERFIT (Centro di Riferimento Regionale in Fitoterapia) e l'Istituto Superiore di Sanità, ha effettuato un'analisi delle schede di segnalazione di sospetti eventi avversi (adverse events, AEs) a prodotti contenenti Cannabis a uso medico, raccolti nel database Italiano di Fitovigilanza.

Durante il periodo di studio (2006-2018) sono state raccolte in totale 103 segnalazioni di sospetti eventi avversi riguardanti l'uso di Cannabis medica, di cui 61 (59%) segnalati da sanitari operanti in Toscana. Sono state escluse dall'analisi 8 segnalazioni a causa della mancanza di informazioni rilevanti per la valutazione clinica.

Nella maggioranza erano donne (n=41, 77,3%), con un'età media di 62 anni. Di tutte le segnalazioni valutate, 39 (73,6%) sono state definite non gravi e solo in 2 casi la gravità dell'evento non era specificata. La maggior parte degli eventi avversi riportati (n=45, 84,9%) ha avuto come esito una "risoluzione completa" o un "miglioramento". Solo 2 casi risultavano irrisolti al momento della compilazione della scheda di segnalazione.

Questo studio dimostra che il trattamento con Cannabis a uso medico è associato a un ridotto numero di eventi avversi, la maggior parte dei quali non gravi e che si risolvono completamente senza particolari conseguenze per il paziente.

Per quanto riguarda il campione osservato, i disturbi psichiatrici includono diversi eventi avversi, come: confusione mentale, depressione e tendenze suicide, ansia, psicosi acuta, percezione

In questo numero.

Eventi Avversi da Cannabis terapeutica.	1
Contraccettivi ormonali e suicidio.	2
Alemtuzumab: ADR rare ma gravi.	2
Tofacitinib e coaguli di sangue.	2
Sospensione e switch di antipsicotici.	3
Giusta dose nell'insufficienza renale.	3
IUS e soppressione della lattazione.	3
Segnalazioni di sospetta ADR nella ASL VC.	4

alterata del corpo e attacchi di panico. Solo in due casi i pazienti hanno riportato episodi di allucinazioni. Queste esperienze transitorie simil-psicotiche sono descritte in letteratura e, diversamente dai disturbi psicotici, si risolvono completamente in poche ore.

Le problematiche relative ai disturbi del labirinto e dell'orecchio sono dovute alla presenza dei recettori CB₁ nel complesso del nucleo vestibolare dove, in seguito alla loro attivazione, viene ridotto il rilascio di glutammato. Ciò potrebbe spiegare il verificarsi di episodi quali perdita di equilibrio e disturbi del labirinto. In questo contesto, i pazienti più anziani, che sono particolarmente sensibili a causa di cambiamenti fisiologici, comorbidità, uso concomitante di farmaci e deficit cognitivo, richiedono una particolare attenzione.

I disturbi gastrointestinali più comuni sono stati: nausea, vomito e gastrite. Sembrano essere eventi avversi di tipo dose-dipendente correlati prevalentemente al THC: a basse dosi, il THC è caratterizzato da proprietà antiemetiche, ma a dosi elevate è proemetico.

In merito agli eventi avversi cardiovascolari, sono stati riscontrati in particolare: bradiaritmia e bradicardia, tachicardia e tachiaritmia, tachicardia sopraventricolare e palpitazioni, riconducibili alla presenza dei recettori CB₂ nei cardiomiociti e nei muscoli lisci dei vasi sanguigni. Tuttavia, l'esatto meccanismo dei vari effetti vascolari della Cannabis non è ancora stato ben caratterizzato.

I rischi associati all'uso a lungo termine della Cannabis medica sono ancora scarsamente caratterizzati; solo una costante farmaco e fitovigilanza può migliorare la conoscenza sul profilo di sicurezza della Cannabis, colmando le lacune attuali. Per le segnalazioni è attiva la piattaforma Vigierbe (www.vigierbe.it)

Focus Farmacovigilanza

<https://www.farmacovigilanza.eu/content/eventi-avversi-da-cannabis-uso-medico>

Istituto Superiore di Sanità

<https://www.epicentro.iss.it/cannabis-uso-medico/relazioni-periodiche>

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.



Contraccettivi ormonali: comportamento suicidario e suicidio.

I contraccettivi ormonali sono autorizzati in Italia nelle forme farmaceutiche compresse, cerotto transdermico, dispositivo vaginale, dispositivo intrauterino, impianto per uso sottocutaneo ed anello vaginale.

L'umore depresso e la depressione sono effetti indesiderati noti associati all'uso dei contraccettivi ormonali. La depressione può essere grave ed è un noto fattore di rischio per l'insorgenza di comportamento suicidario e suicidio.

A conclusione della valutazione del segnale di sicurezza condotta a livello europeo, relativo al rischio di comportamento suicidario e suicidio, associati a depressione, in pazienti che utilizzano contraccettivi ormonali, è stato deciso l'aggiornamento delle informazioni sul prodotto dei contraccettivi ormonali con una nuova avvertenza.

Le pazienti devono essere informate sulla necessità di contattare il proprio medico in caso di cambiamenti d'umore e sintomi depressivi, anche se questi si verificano poco dopo l'inizio del trattamento.

L'aggiornamento di sicurezza succede ad uno studio danese (Am J Psychiatry 2018; 175:336-42) che ha valutato i dati di 475.000 donne utilizzatrici di contraccettivi ormonali (età media 21 anni): 6.999 di loro avevano tentato il suicidio, 71 i suicidi commessi.

Lo studio conclude che rispetto alle donne che non hanno mai usato contraccettivi ormonali, nelle donne utilizzatrici di questi farmaci il rischio relativo è stato 1,97 (IC 95%=1,85-2,10) per il tentato suicidio



e 3,08 (IC al 95%=1,34-7,08) per il suicidio.

Le stime del rischio per tentato suicidio sono: 1,91 (IC 95%=1,79-2,03) per i contraccettivi combinati orali; 2,29 (IC 95%=1,77-2,95) per i prodotti orali di solo progestinici; 2,58 (IC 95% = 2,06-3,22) per l'anello vaginale; 3,28 (IC 95%=2,08-5,16) per il cerotto.

L'associazione tra l'uso di contraccettivo ormonale ed un primo tentativo di suicidio ha raggiunto il picco dopo 2 mesi di utilizzo.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847370/2019.11.15_NII_contraccettivi_ormo_nali.pdf/8304b6f2-c321-49e1-975c-c186fda4c753.

Am J Psychiatry 175:4, April 2018:

<https://ajp.psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.ajp.2017.17060616>.



Alemtuzumab: gravi disturbi cardiovascolari e immuno-correlati.

European Medicines Agency (EMA) raccomanda di limitare l'uso del medicinale per la sclerosi multipla Lemtrada® (alemtuzumab) a causa di effetti collaterali rari ma gravi, compresi decessi.

Effetti rari ma gravi che possono verificarsi entro 1-3 giorni dall'infusione di Lemtrada® includono ischemia miocardica, infarto del miocardio, emorragia cerebrale, dissezione arteriosa cervicocefalica, emorragia alveolare polmonare e trombocitopenia.

Gli effetti collaterali autoimmuni, che si verificano entro 48 mesi o più dopo l'ultima dose, comprendono epatite autoimmune ed emofilia A, nonché porpora trombocitopenica immune, disturbi della tiroide e, raramente, nefropatie. È stata anche segnalata la linfocitopenia emofagocitica, una sindrome di attivazione immunitaria caratterizzata da febbre, epatomegalia e citopenia. Possono verificarsi anche gravi infezioni e la riattivazione del virus Epstein-Barr.

Lemtrada® ora deve essere usato per trattare la sclerosi multipla recidivante-remittente, se la malattia è altamente attiva nonostante il trattamento con almeno una terapia modificante la malattia o se la malattia sta peggiorando rapidamente. Inoltre, non deve più essere usato in pazienti con determinate patologie cardiache, circolatorie o emorragiche o in pazienti con patologie autoimmuni diverse dalla sclerosi multipla.

I pazienti devono assumere Lemtrada® solo in un ospedale con pronto accesso alle cure intensive e con specialisti e attrezzature per la diagnosi e la gestione delle reazioni avverse.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2019.11.15_IT_Lemtrada_Comunicato_EMA.pdf/f3240c5e-c80f-8ec7-76e3-d7be976c9a36.



Tofacitinib: rischio di sviluppare coaguli di sangue.

Una revisione dell'EMA ha individuato un aumentato rischio, dose dipendente, di grave tromboembolismo venoso (VTE), incluso embolia polmonare (PE) in alcuni casi fatale, e trombosi venosa profonda in pazienti che assumevano tofacitinib (Xeljanz®).

Di conseguenza, tofacitinib deve essere usato con cautela nei pazienti con noti fattori di rischio per VTE, indipendentemente dall'indicazione e dal dosaggio. Ciò include pazienti che hanno avuto un infarto o insufficienza cardiaca, cancro, disordini ereditari della coagulazione del sangue o una storia di coaguli di sangue, nonché pazienti che assumono contraccettivi ormonali combinati o terapia ormonale sostitutiva, sono sottoposti a interventi chirurgici importanti o sono immobilizzati.

Altri fattori di rischio da considerare quando si prescrive tofacitinib comprendono l'età, il diabete, l'obesità (BMI > 30), la condizione di fumatore e l'ipertensione.

L'uso di tofacitinib 10 mg due volte al giorno per il trattamento di mantenimento in pazienti con colite ulcerosa che hanno conosciuto fattori di rischio di VTE non è raccomandato, a meno che non sia disponibile un trattamento alternativo adeguato.

Per il trattamento dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica, la dose di 5 mg due volte al giorno non deve essere superata.

I pazienti devono essere informati sui segni e sintomi della VTE prima di ricevere tofacitinib ed essere avvisati di rivolgersi tempestivamente al medico se sviluppano questi sintomi durante il trattamento.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2019.11.15_IT-Xeljanz_public_health_communication.pdf/b637ca42-8f56-29d6-c717-d2b6948a9008.

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!

Sospensione e sostituzione di farmaci antipsicotici.



L'interruzione della terapia farmacologica antipsicotica è fattibile e appropriata in diverse circostanze cliniche. Per i pazienti che richiedono un trattamento a lungo termine, può essere necessario passare a un altro antipsicotico (switch) se la loro risposta al trattamento è stata inadeguata o si sono verificati effetti avversi inaccettabili.

Per i pazienti con gravi patologie psichiatriche, l'interruzione o lo switch degli antipsicotici richiede il rinvio a uno specialista, se possibile. Tuttavia, per i pazienti che assumono piccole dosi di antipsicotici off-label per disturbi comportamentali nella demenza o per problemi di sonno, può essere ragionevole per il medico di medicina generale ridurre la dose e interrompere il trattamento con un attento monitoraggio.

Quando si interrompe un antipsicotico, è necessario considerare attentamente le circostanze individuali, tra cui gravità e storia della malattia, rischio di ricaduta e sue conseguenze, risposta al trattamento, fattori prognostici e situazione sociale del paziente.

Se possibile, gli antipsicotici devono essere interrotti molto lentamente sotto stretta osservazione medica. La brusca interruzione può provocare una psicosi di rimbalzo che si

può presentare in forma più grave rispetto all'inizio del trattamento: ciò non è raro quando si interrompe la clozapina a causa di complicanze (agranulocitosi o miocardite).

A seconda dell'azione farmacologica dell'antipsicotico, possono verificarsi diverse sindromi da astinenza; alcuni antipsicotici (es. formule depot) hanno lunghe emivite ed è poco probabile che siano associati a sintomi di astinenza significativi.

Esistono diverse situazioni cliniche in cui viene considerato il passaggio da un antipsicotico all'altro. La revisione da parte di uno psichiatra è indicata, in particolare in situazioni cliniche complesse o quando è necessario un passaggio urgente. In merito al farmaco a cui passare, la scelta dovrebbe cadere sugli antipsicotici a minor rischio di effetti avversi associati alla terapia a lungo termine.

Diverse sono le strategie di switch, a seconda delle caratteristiche dei farmaci: si va dalla sostituzione immediata alla riduzione scalare del primo oppure all'introduzione graduale del secondo.

Approfondimento:

<https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/stopping-and-switching-antipsychotic-drugs>.

La rivista scientifica indipendente *Australian Prescriber* ha messo a disposizione un interessante strumento interattivo allo scopo di aiutare i medici prescrittori nel momento in cui è necessario sostituire il trattamento antipsicotico di un paziente.

Scegliendo la formulazione (orale o depot) e i principi attivi interessati, vengono fornite specifiche linee guida relative alle strategie di sostituzione.

Lo strumento è disponibile al seguente indirizzo:

<https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/antipsychotic-switching-tool>

Corretto dosaggio del farmaco nell'insufficienza renale.



L'Agenzia Inglese del Farmaco (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - MHRA) ha ricevuto segnalazioni relative a sospette reazioni avverse da farmaco dovute all'uso della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) anziché della clearance della creatinina (CrCl) come parametro per l'aggiustamento della dose dei farmaci nei pazienti con insufficienza renale.

Per la maggior parte dei farmaci e per la maggior parte dei pazienti adulti di corporatura e altezza medie, per determinare la corretta dose di farmaco si deve utilizzare la stima della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR). Tuttavia, l'eGFR può sopravvalutare la funzione renale rispetto alla CrCl in alcuni gruppi di pazienti o situazioni cliniche e comportare l'utilizzo di dosi di farmaco più elevate di quelle raccomandate in relazione alla funzionalità renale.

La clearance della creatinina (CrCl) deve essere calcolata utilizzando la formula Cockcroft-Gault per determinare il corretto dosaggio del farmaco nel caso di: anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC); pazienti che assumono farmaci nefrotossici (es. vancomicina e amfotericina B); pazienti anziani (di età pari o superiore a 75 anni); pazienti con valori estremi di indice di massa corporea (BMI <18 kg/m² o >40 kg/m²); pazienti che assumono medicinali che sono in gran parte escreti per via renale e hanno un indice terapeutico ristretto (es. digossina e sotalolo).

Si raccomanda di rivalutare la funzionalità renale e il dosaggio del farmaco in situazioni in cui eGFR e/o CrCl cambiano rapidamente, come nei pazienti con danno renale acuto (AKI).

Approfondimento:

Drug Safety Update volume 13, issue 3: October 2019: 3.

Australian Prescriber volume 42, number 5: October 2019: 163.

Soppressione della lattazione con i contraccettivi intrauterini.



Nell'ambito di uno screening di rilevamento del segnale in VigiBase, il database globale dell'OMS contenente le segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaco, sono stati identificati un totale di 181 casi di soppressione della lattazione nelle donne che utilizzano un dispositivo intrauterino a rilascio di levonorgestrel (LNG-IUS), che hanno richiesto un'ulteriore revisione approfondita.

I LNG-IUS sono dispositivi a forma di T in polietilene che contengono, nel braccio verticale, un serbatoio caricato con un farmaco progestinico. Dopo l'inserimento del dispositivo nell'utero, viene rilasciata una bassa dose di levonorgestrel a una velocità relativamente costante, che riduce gli effetti sistemici del farmaco e fornisce un effetto contraccettivo per tre o cinque anni.

In 152 di questi case-report, LNG-IUS è il singolo farmaco segnalato. Le segnalazioni provengono da Australia, Europa, Nord e Sud America e nel 51% dei casi la fonte di segnalazione è rappresentata dai cittadini.

Un dechallenge positivo è stato riportato per 17 casi; di questi sono stati posti in evidenza tre casi chiave ben documentati che hanno fornito prove oggettive di soppressione della lattazione correlata a LNG-IUS.

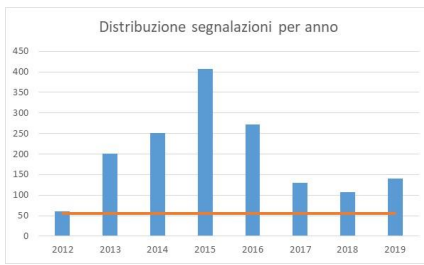
Pur mancando riferimenti bibliografici che suggeriscono che i LNG-IUS riducano la produzione di latte materno nelle madri che allattano, casi isolati di lattazione soppressa sono riportati nel riassunto delle caratteristiche dei prodotti negli Stati Uniti e in Canada, sulla base dell'esperienza post-marketing.

Approfondimento:

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2019.

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

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa nella ASL VC.



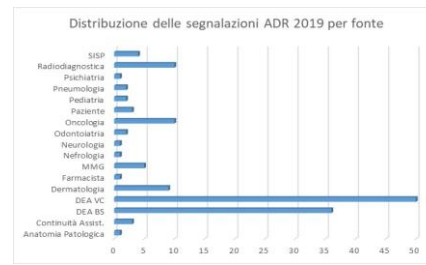
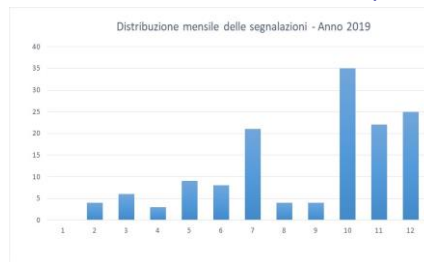
L'anno 2019 si è chiuso in modo soddisfacente dal punto di vista della segnalazione delle sospette reazioni avverse a farmaci (141). È ormai lontano il 2015, anno in cui l'ASL di Vercelli è risultata la prima Azienda Sanitaria piemontese per numero di segnalazioni (407), ma i dati del 2019 dimostrano una sostanziale inversione della tendenza alla riduzione delle attività di segnalazione, osservata nel triennio 2015-18. Se nel 2015 il Gold Standard OMS (300 segnalazioni per milione di abitanti), che rende un sistema di farmacovigilanza efficace nel generare tempestivamente dei segnali di allarme, era stato abbondantemente superato (3 volte il tasso di segnalazione italiano), nel 2018 il trend pareva tornare ad avvicinarsi alla soglia minima, ormai varcata da più di un lustro (linea rossa nel grafico).

L'anno si è chiuso in modo soddisfacente se si guarda alla seconda parte dell'anno, perché il primo semestre (30 segnalazioni) aveva causato cattivi pensieri e fatto presagire pessime valutazioni. Superata anche la seconda asticella OMS, che fissa al 30% la quota del totale delle sospette reazioni avverse (ADR) segnalate classificate come gravi (43%).

Per quanto riguarda, invece, la fonte di segnalazione appare ancora molto lontano l'obiettivo di ricevere segnalazioni dal 10% degli operatori sanitari. A segnalare sono per l'87% i medici ospedalieri, con il restante 13% che si divide quasi equamente tra medici di medicina generale, medici specialisti ambulatoriali, medici di continuità assistenziale, infermieri e farmacisti.

Purtroppo, non si registrano segnalazioni pervenute da pediatri di libera scelta; il che fa emergere il problema legato alla sottosegnazione degli eventi avversi correlati alle vaccinazioni dell'infanzia.

Per quanto riguarda proprio i vaccini, sono pervenute 3 segnalazioni da medici del SISP-Ambulatorio Vaccinazioni, 1 da medico di reparto ospedaliero, 1 da farmacista e 1 da paziente. Il 55% delle segnalazioni di sospetta ADR ha riguardato pazienti di genere femminile, a conferma del fatto che le donne hanno un rischio maggiore di andare incontro a questo tipo di eventi. Analizzando i farmaci sospetti e quelli concomitanti, è emerso che nel 26% delle segnalazioni con più di un farmaco vi era almeno un'interazione che poteva aver causato la reazione avversa, nel 47% almeno un'interazione non causa di ADR, nel 17% entrambe le tipologie di interazioni, mentre il 44% non conteneva interazioni. Dopo l'esperienza maturata negli anni con il progetto MEREAFaPS, che ha posto l'attenzione sulle ADR osservate nel setting del Pronto Soccorso, nel secondo semestre 2019 presso il Presidio Ospedaliero riunito dell'ASL VC è stato avviato il progetto "Farmacovigilanza in Ospedale", con l'obiettivo di focalizzare l'attenzione sulle reazioni avverse che si verificano durante il ricovero. Si coglie l'occasione per ringraziare i segnalatori della preziosa collaborazione, che permette di raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza dei farmaci nelle reali condizioni d'uso.



le, pazienti, infermieri e farmacisti. Purtroppo, non si registrano segnalazioni pervenute da pediatri di libera scelta; il che fa emergere il problema legato alla sottosegnazione degli eventi avversi correlati alle vaccinazioni dell'infanzia.

Per quanto riguarda proprio i vaccini, sono pervenute 3 segnalazioni da medici del SISP-Ambulatorio Vaccinazioni, 1 da medico di reparto ospedaliero, 1 da farmacista e 1 da paziente. Il 55% delle segnalazioni di sospetta ADR ha riguardato pazienti di genere femminile, a conferma del fatto che le donne hanno un rischio maggiore di andare incontro a questo tipo di eventi.

Analizzando i farmaci sospetti e quelli concomitanti, è emerso che nel 26% delle segnalazioni con più di un farmaco vi era almeno un'interazione che poteva aver causato la reazione avversa, nel 47% almeno un'interazione non causa di ADR, nel 17% entrambe le tipologie di interazioni, mentre il 44% non conteneva interazioni.

Dopo l'esperienza maturata negli anni con il progetto MEREAFaPS, che ha posto l'attenzione sulle ADR osservate nel setting del Pronto Soccorso, nel secondo semestre 2019 presso il Presidio Ospedaliero riunito dell'ASL VC è stato avviato il progetto "Farmacovigilanza in Ospedale", con l'obiettivo di focalizzare l'attenzione sulle reazioni avverse che si verificano durante il ricovero.

Si coglie l'occasione per ringraziare i segnalatori della preziosa collaborazione, che permette di raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza dei farmaci nelle reali condizioni d'uso.

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

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.

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>

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

