

The background features a hand holding a pill, with a grid pattern overlaid. On the left side, several pills are scattered, including capsules and tablets of various colors and shapes.

***FARMACOVIGILANZA:
il ruolo attivo del farmacista
di comunità. Giornata II***

ASL VC – Vercelli/Borgosesia

Aprile – Maggio 2015

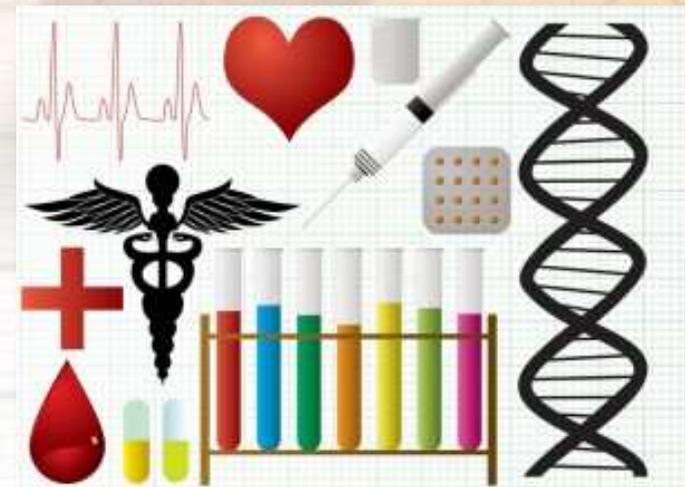
Roberto CORGNATI

Programma

- **Importanza sociale ed economica delle ADR.**
- **Le ADR: definizioni e classificazione.**
- **Fattori di rischio per ADR.**
- **Farmacovigilanza e ricerca del segnale.**
- **Rete Nazionale di Farmacovigilanza e scheda di segnalazione.**
- **ADR da interazioni tra farmaci.**
- ***Progetto di formazione sul campo: il farmacista e il paziente.***



La ricerca del segnale in farmacovigilanza



Farmacovigilanza - obiettivo

- Il principale obiettivo è l'individuazione di eventi clinici avversi connessi all'uso dei medicinali, sia che siano ignoti o nuovi in termini di aspetto clinico, gravità o frequenza.
- Ciò comporta la ricerca di preliminari **segnali**.
- L'OMS definisce come segnale «*un'informazione riferita su una possibile relazione causale tra un evento avverso e un farmaco, relazione che sia ignota o precedentemente documentata in modo incompleto*».



Sospetto di un possibile evento avverso farmaco-correlato

IPOTESI



Analisi dei dati disponibili
(banche dati, registri, ..)

RAFFORZAMENTO DEL SEGNALE



Studi post-registrativi di
sicurezza.

VALIDAZIONE DEL SEGNALE



**Intervento
regolatorio**



**Nessun
intervento**



Segnalazione spontanea aneddótica

- La segnalazione spontanea aneddótica, o **case report**, è uno strumento utile per attirare l'attenzione su un sospetto di una possibile ADR grave, inattesa e/o complessa.
- Consiste nell'invio ad una rivista di una breve comunicazione descrittiva di un evento avverso insorto in un paziente nel caso si sospetti che la causa sia da attribuire alla terapia farmacologica.
- Ogni segnalazione può rappresentare un segnale di allarme che potrà essere confermato o confutato da studi successivi.



Case report



THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1·5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide ('Distaval') during pregnancy, as an anti-emetic or as a sedative, to be almost 20%.

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

Hurstville, New South Wales.

W. G. McBRIDE.

- ① Ipotesi
- ② Prevalenza
- ③ Sospetto
- ④ Descrizione
- ⑤ Appello

McBride WG. The Lancet 1961 (Dec. 16); 278: 1358.

Segnalazione volontaria organizzata

- **OMS – Program on International Drug Monitoring - 1968.**
- Compilazione di una scheda da parte di un professionista sanitario^(*) che osserva, nell'ambito della propria pratica quotidiana un evento che egli **sospetta** essere dipendente da un farmaco.
- Invio della scheda ad un centro di farmacovigilanza.
- Alimentazione di una banca dati, utilizzata, periodicamente, per l'analisi dei segnali.

(*) Possibilità di segnalazione diretta da parte del cittadino



Segnalazione spontanea

VANTAGGI

- sistema semplice, rapido ed economico;
- riguarda tutti i farmaci in commercio;
- coinvolge tutti i pazienti;
- non interferisce con la pratica prescrittiva;
- fornisce allarme precoce su ADR non note, spesso gravi.

LIMITI

- difficile stabilire una relazione causale tra farmaco ed evento;
- difficile individuare reazioni ritardate;
- non fornisce dati di incidenza;
- determina una sottostima delle ADR a causa della sottosegnalazione;
- condizionata dal giudizio dell'osservatore.



Record linkage

Consiste nel collegare tra loro registri o banche dati per stabilire una correlazione tra eventi insorti in un paziente e i farmaci prescritti.

Sono stati confermati importanti segnali:

- antiistaminici e incidenti stradali;
- practololo e sindrome oculare.

LIMITI:

- metodica costosa;
- fortemente dipendente dall'accuratezza di registrazione dei dati;
- necessari tempi lunghi.



**Segnalazioni
di ADR nei
database**



Segnalazione spontanea e identificazione del segnale

Identificazione del segnale

- *Valutazione dei singoli casi*
- *Analisi quantitativa dei dati aggregati*

Verifica del segnale

- *Ulteriori approfondimenti*
- *Studi epidemiologici*

Intervento

- *Decisione regolatoria*
- *Comunicazione del rischio*
- *Minimizzazione del rischio*



Valutazioni di farmacovigilanza e azioni regolatorie di safety



- Il compito dei sistemi di farmacovigilanza è quello di monitorare il profilo rischio/beneficio dei farmaci nel periodo successivo all'autorizzazione alla loro immissione in commercio.
- Tale monitoraggio deve essere condotto in maniera continuativa sia dai titolari dell'AIC del farmaco in questione, sia dalle autorità regolatorie competenti (in Italia l'AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco), nel rispetto delle relative procedure.



Possibili interventi regolatori

- Richiesta di nuovi studi di safety.
- Aggiornamento delle informazioni contenute nell'RCP (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto)
- Restrizioni d'uso (riduzione del dosaggio, limitazione della durata d'uso, limitazioni delle indicazioni, box warning).
- Modifica delle modalità di dispensazione (ricetta medica, ricetta non ripetibile, ricetta limitativa).
- Sospensione temporanea dell'AIC.
- Revoca dell'AIC per ragioni di safety.



Comunicati diretti all'operatore sanitario

- Una «Dear Health Care Professional Letter» (in Italia «Nota Informativa Importante») rappresenta una modalità informativa immediata per fornire dati di sicurezza ed efficacia sull'uso di un medicinale direttamente all'operatore sanitario.
- Viene inviata dal titolare dell'AIC o dall'Autorità regolatoria in caso di comunicazioni urgenti o modifiche della scheda tecnica che influiscono sull'appropriatezza d'uso, o in caso di variazioni delle evidenze relative al profilo rischio/beneficio del farmaco in questione.



Ritiro del farmaco dal commercio

La storia di rosiglitazone

(... ovvero come due diverse agenzie regolatorie possano giungere a conclusioni opposte analizzando gli stessi dati)



Sicurezza rosiglitazone

- Farmaco antidiabetico approvato in Europa nel 2002, appartenente alla classe dei glitazoni, il cui capostipite, troglitazone, è stato ritirato dal commercio nel 1999 per grave tossicità epatica.
- Già nel 2003 il Centro di Farmacovigilanza dell'OMS di Uppsala aveva richiamato all'attenzione della ditta produttrice il numero sproporzionato di segnalazioni che indicavano il farmaco come responsabile di eventi avversi cardiaci di tipo ischemico e di insufficienza cardiaca congestizia.
- Nel 2007, una metanalisi pubblicata sul NEJM aveva dimostrato un aumento statisticamente significativo del rischio di infarto miocardico e un aumento della mortalità cardiovascolare associato all'uso di rosiglitazone.

Nissen SE, Wolski K. N Engl J Med 2007; 356: 2457-71.



Sicurezza rosiglitazone

- Due nuovi studi, nell'estate 2010, avevano confermato che rosiglitazone espone i pazienti diabetici a un aumento del rischio cardiovascolare.
- Alla luce di questi dati, FDA e EMA hanno avviato una rivalutazione del rischio/beneficio di rosiglitazone, giungendo a conclusioni e provvedimenti differenti.
- EMA, il 23 settembre 2010 decide di sospendere dal mercato rosiglitazone e le sue associazioni.
- FDA mantiene il farmaco in commercio aggiungendo delle restrizioni d'uso, in particolare per i pazienti che non sono in grado di ottenere un adeguato controllo glicemico con altre terapie.

Nissen SE, Wolski K. Arch Intern Med 2010; 170: 1191-201.

Graham DJ et al. JAMA 2010; 304: 411-8.



Ritiro del farmaco dal commercio

Il caso di cisapride

(... ovvero il caso di un farmaco efficace e relativamente sicuro ritirato dal commercio per inefficacia degli interventi regolatori)



Cisapride

- Procinetico attivo sulla mobilità intestinale approvato nel 1993.
- 1995: primi casi di gravi disturbi del ritmo cardiaco (tachicardia, fibrillazione atriale, torsioni di punta e allungamento del tratto QT dell'ECG)
- La maggior parte di tali reazioni avverse si è verificata in pazienti che assumevano contemporaneamente farmaci controindicati o che avevano una patologia pregressa in grado di aumentare il rischio di aritmia ventricolare.
- Luglio 2000: ritiro del farmaco da parte dell'azienda produttrice negli USA.
- 386 segnalazioni di aritmie ventricolari gravi (125 fatali) e 50 segnalazioni di morte improvvisa per cause non meglio identificate.



Farmaci che interagiscono con cisapride

- Antiallergici
- Antianginosi
- Antiaritmici
- Antibiotici
- Antidepressivi
- Antimicotici
- Antinausea
- Antipsicotici
- Inibitori delle proteasi

Interazione farmacocinetica dovuta all'inibizione dell'isoenzima CYP3A4 causata da questi farmaci e al conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di cisapride fino a valori tali da causare gravi disturbi del ritmo cardiaco.



Dear Health Care Professional Letters

Febbraio 1995

- Interazione con gli antimicotici azolici (fluconazolo, ketoconazolo, itraconazolo).

Ottobre 1995

- Interazione con gli antibiotici macrolidi (claritromicina, eritromicina, troleandomicina).

Giugno 1998

- Interazione con inibitori delle proteasi (indinavir, ritonavir) e antidepressivi (nefazodone).

Gennaio 2000

- Invito ai medici ad eseguire ECG ed esami ematici specifici prima della prescrizione.



Impatto degli interventi regolatori

- Nel 2000 Smalley e coll. (JAMA 2000;284:3036-9), dopo aver esaminato l'efficacia delle DHCPL nel limitare la prescrizione simultanea di cisapride con farmaci controindicati, in particolare di quelli capaci di scatenare aritmie cardiache, hanno concluso che *«le iniziative regolatorie non hanno avuto un notevole impatto sulla co-prescrizione»*.
- Uno studi pubblicato nel 2001 da Jones e coll. (JAMA 2001;286:1607-9) ha verificato che su 131.485 prescrizioni di cisapride, vi sono stati *4.414 casi di sovrapposizione con almeno un farmaco controindicato (3,4%)*.



Impatto degli interventi regolatori

- Nel 2001 è stato pubblicato uno studio di Raschetti e coll. (JAMA 2001;284:1840-1), in collaborazione con la Regione Umbria. Durante il periodo di quasi 4 anni, in Umbria sono stati prescritti 227.879 cicli di terapia con cisapride a 77.146 pazienti e sono stati identificati *10.211 casi di sovrapposizione (4,5%)* nel 7,6% dei soggetti esaminati.
- In oltre il 50% di questi pazienti cisapride e il farmaco controindicato sono stati prescritti lo stesso giorno.
- I farmaci associati più di frequente sono stati macrolidi, antiaritmici e beta-bloccanti.
- *Sembra che i medici non abbiano modificato il proprio atteggiamento prescrittivo.*



Cisapride – motivi del ritiro

«... Nonostante gli sforzi fatti per ridurre i rischi, l'Azienda produttrice ha deciso, dopo essersi consultata con la Food and Drug Administration, che la prescrizione ulteriore del farmaco negli Stati Uniti **porta a rischi inaccettabili.**»

Con il ritiro dal commercio di cisapride, è aumentato notevolmente il consumo di domperidone e di metoclopramide; tendenza che ha interessato anche la popolazione pediatrica, sebbene metoclopramide sia controindicata al di sotto dei 16 anni.

Da cui un significativo aumento delle ADR neurologiche (sintomi extrapiramidali anche gravi) tipiche di metoclopramide.



Sospensione/ritiro del farmaco dal commercio

Il caso di nimesulide

(... ovvero la storia infinita)



Nimesulide

- È un inibitore “preferenziale” delle cox-2 con selettività non elevata; tale caratteristica lo colloca a metà strada tra i FANS classici non selettivi e i cox-2 selettivi.
- Presenta quindi una certa gastrolesività, dà analgesia e viene usata soprattutto nei dolori acuti, osteoartrite dolorosa, dismenorrea.
- I medicinali contenenti nimesulide sono in commercio in Italia dal 1985 e sono autorizzati in diversi stati membri dell’UE; sono disponibili solo su prescrizione.
- Quando fu immessa sul mercato nimesulide era indicata per il trattamento di un’ampia gamma di condizioni ma, dal 2002, sono emerse problematiche inerenti l’**epatotossicità** del farmaco, che hanno spinto alcuni Paesi a intraprendere alcuni interventi regolatori, nonché EMA a intraprendere numerose revisioni del suo profilo di sicurezza.



Sospensione AIC



- **Marzo 2002**, Finlandia: 66 segnalazioni di danno epatico di cui 1 decesso e 2 trapianti a partire dal 1998.



- **Maggio 2002**, Spagna: nimesulide, rispetto agli altri FANS, sembra associata ad un rischio maggiore di lesioni epatiche in termini sia di incidenza sia di gravità.

Modifica AIC

Introduzione avvertenza in RCP



- **Marzo 2002**, Francia: 30 casi di danno epatico tra cui 6 epatiti gravi (2 decessi e 1 trapianto).



- **Maggio 2002**, Italia: sospensione del trattamento in pazienti con sintomi di danno epatico (anoressia, nausea, vomito, ittero).



Anno 2003



I revisione EMA

- **Luglio 2003**, rapporto beneficio/rischio favorevole:
Indicazioni terapeutiche autorizzate: trattamento del dolore acuto, dismenorrea primaria, trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa.



ITALIA: regime di fornitura RR (ricetta ripetibile)

Anno 2004

II revisione EMA

- **Giugno 2004**, rapporto beneficio/rischio favorevole:

La frequenza di serie reazioni avverse epatiche è da considerarsi molto rara e sovrapponibile a quella di altri FANS.

Armonizzazione delle indicazioni nei 10 paesi UE.

Modifica schema posologico: dose massima 100 mg due volte/die, per il più breve tempo possibile.



Anno 2007



- **15 maggio 2007**, Irlanda: sospensione AIC in seguito alle segnalazioni di gravi effetti indesiderati a livello epatico (*6 casi di insufficienza epatica grave che hanno portato al trapianto*).

I dati a supporto di tale decisione derivano dalla raccolta di tutte le segnalazioni pervenute all'Agenzia regolatoria irlandese dal 1995 al febbraio 2007.

L'Irlanda richiede, inoltre, all'EMA una III revisione del rapporto beneficio/rischio di nimesulide.



- **Dicembre 2007**, Belgio: sospensione AIC.



Anno 2007



III revisione EMA

- **21 settembre 2007**, rapporto beneficio/rischio **ancora** favorevole **ma**:

Esiste un rischio di epatotossicità da nimesulide, il cui meccanismo eziologico rimane sconosciuto.

Modifica durata di trattamento: poiché la maggior parte degli effetti indesiderati epatici insorgono dopo 2 settimane di trattamento, la terapia con nimesulide deve essere limitata ad un massimo di 15 giorni; il CHMP, pertanto, raccomanda il ritiro dal mercato di tutte le confezioni contenenti più di 30 dosi (compresse o bustine)



Italia



Modifica AIC



- **Novembre 2007:** dispensazione solo con RNR (ricetta non ripetibile) [G.U. n°250 del 26.10.2007]
- **Febbraio 2010:** modifica delle indicazioni terapeutiche [NII dell'8 febbraio 2010]

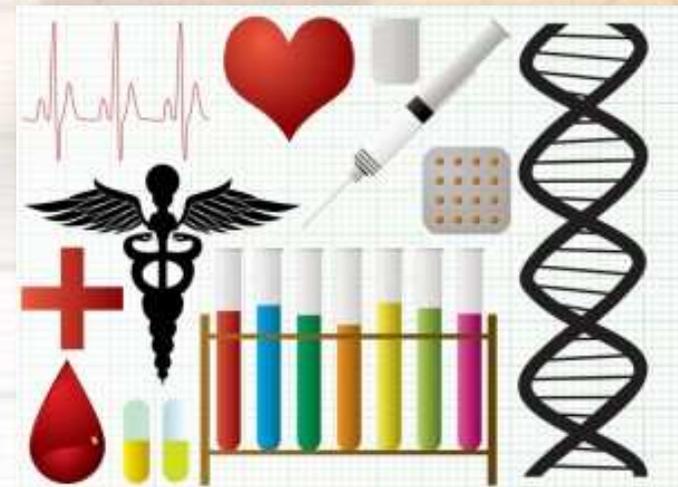
Nimesulide deve essere prescritta solo come seconda scelta.

- **Febbraio 2012:** modifica dell'RCP.

A seguito del IV riesame commissionato dall'EMA di tutti i dati disponibili, il profilo rischio/beneficio di nimesulide NON è più favorevole nell'uso cronico del trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa e, pertanto, l'uso deve essere limitato esclusivamente alle condizioni acute [trattamento del dolore acuto e della dismenorrea primaria].



***L'organizzazione della Rete
Nazionale di
Farmacovigilanza e la
scheda di segnalazione***



Segnalazione spontanea

EVENTO CLINICO INDESIDERATO



**TRATTAMENTO
FARMACOLOGICO**



SOSPETTO DI UNA RELAZIONE CAUSALE

(L'assenza di certezza elimina in parte la preoccupazione di una responsabilità.)

Sospetta ADR



Segnalazione



Cosa segnalare ADR (nuova definizione)

Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale

- ⇒ uso conforme alle indicazioni contenute nell'AIC
- ⇒ uso NON conforme alle indicazioni:
 - sovradosaggio,
 - uso improprio,
 - abuso
- ⇒ errori terapeutici
- ⇒ esposizione professionale



Come segnalare

« I medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare tempestivamente, e comunque entro due giorni*, le sospette reazioni avverse da medicinali di cui vengono a conoscenza nell'ambito della propria attività, ... »

*** 36 ore nel caso di farmaci biologici**

E' stato indicato un limite temporale, ma è importante che, prima dell'invio della scheda di segnalazione, vengano raccolte le informazioni necessarie per la valutazione del caso (esito ed eventuali esami di laboratorio).



A chi segnalare

« ... al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza ... »

ASL VC – SSvD Risk Management
Dott. Roberto CORGNATI

Come inviare la segnalazione

- Invio della scheda a mezzo fax
0161 593829
- Invio della scheda per posta
c.so M. Abbiate 21 – 13100 Vercelli
- Invio della scheda mediante @mail
farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it



Reazione avversa grave

Qualsiasi reazione avversa che:

- provochi la morte di un individuo;
- ne metta in pericolo la vita;
- causi o prolunghi l'ospedalizzazione;
- provochi disabilità/incapacità persistente o significativa;
- comporti un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;
- altro evento clinicamente rilevante.



Reazione avversa grave

Possono essere considerati gravi anche quegli eventi che hanno portato ad accesso al Pronto Soccorso, non seguiti da ricovero.

Possibili criteri per considerare tale evento grave assimilabile ad un'ospedalizzazione possono essere:

- il ricovero o proposta di ricovero dopo l'accesso;
- il trattamento farmacologico e.v. o i.m. in PS;
- la permanenza del paziente in PS per un periodo prolungato (4 ore) per necessità di trattamento e/o osservazione.



La scheda di segnalazione

- Può essere richiesta al Responsabile di Farmacovigilanza dell'Azienda Sanitaria di appartenenza.
- Può essere richiesta all'informatore scientifico del farmaco di qualsiasi Azienda farmaceutica.
- Può essere scaricata da alcuni siti web tra cui quello dell'Agenzia Italiana del Farmaco (<http://www.agenziafarmaco.gov.it>).
- Può essere scaricata dal sito web dell'ASL VC, raggiungibile dal motore di ricerca (chiave «farmacovigilanza ASL VC »).



**Decreto Ministeriale
12 dicembre 2003**



SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)
(da compilarsi a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare al Responsabile di Farmacovigilanza)
ASL VC - SSVd Risk Management - c.so Mario Abbiate, 21 13100 Verovelli - fax 0161 508229
farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

1. NOME	2. DATA DI NASCITA	3. SESSO	4. DATA INSCINGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE (in cura ASL)
6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI* *se il segnalatore è un medico				7. GRAVITA' DELLA REAZIONE: <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED. <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO LA VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE O DEFECT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> NON GRAVE	
8. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR: riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti				9. ESITO: <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL .../.../... <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE IN UN POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO IL .../.../... <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può essere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> cause sconosciute <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE	
10. AZIONI INTRAPRESE: specificare il tipo di sospensione compilare i campi da 15 a 19					
INFORMAZIONI SUL FARMACCO					
11. FARMACCO(I) SOSPETTO (i) nome della specialità medicinale					
A) _____	12. LOTTO _____	13. DOSAGGIO/DOSE _____			
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____	15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____				
B) _____	12. LOTTO _____	13. DOSAGGIO/DOSE _____			
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____	15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____				
C) _____	12. LOTTO _____	13. DOSAGGIO/DOSE _____			
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____	15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____				
* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiami e la data di somministrazione					
16. IL FARMACCO E' STATO SOSPESO?	a: si / no	b: si / no	c: si / no		
17. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?	a: si / no	b: si / no	c: si / no		
18. IL FARMACCO E' STATO RIPRESO?	a: si / no	b: si / no	c: si / no		
19. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?	a: si / no	b: si / no	c: si / no		
20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACCO E' STATO USATO: A: B: C:					
21. FARMACCO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO					
22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PRANTE OFFICINALI, OMEOPATI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ecc. (specificare):					
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI PREDISPONENTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'animalesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)					
INFORMAZIONI SUL SEGNALATORE					
24. QUALIFICA DEL SEGNALATORE			25. DATI DEL SEGNALATORE		
D) MEDICO - MEDICINA GENERALE		O) PEDIATRA DI LIBERA SCELTA	NOME E COGNOME		
E) MEDICO - PEDIATRA		O) FARMACISTA	INDIRIZZO		
F) SINDACATO		O) ALTRO	TEL. E FAX		E-MAIL
26. DATA DI COMPIUZIONE			27. FIRMA DEL SEGNALATORE		
28. CODICE ASL 10206			29. FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA		



INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE E SUL SEGNALATORE

21. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO (le lettere fanno riferimento ai farmaci indicati precedentemente):

A:

B:

C:

22. FARMACI CONCOMITANTI (Indicare il nome della specialità medicinale o del generico*). Riporzare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici

A) <input type="text"/>	23. LOTTO <input type="text"/>	24. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare) <input type="text"/>
25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE <input type="text"/>	26. DURATA DELL'USO: DAL <input type="text"/> AL <input type="text"/>	
27. IL FARMACO È STATO SOSPESO? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO	28. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO	
29. IL FARMACO È STATO RIPRESO? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO	30. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO	

B)

25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE <input type="text"/>	23. LOTTO <input type="text"/>	24. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare) <input type="text"/>
26. DURATA DELL'USO: DAL <input type="text"/> AL <input type="text"/>		
27. IL FARMACO È STATO SOSPESO? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO	28. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO	
29. IL FARMACO È STATO RIPRESO? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO	30. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO	

* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi, lo di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione

31. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO (le lettere fanno riferimento ai farmaci indicati qui sopra):

A:

B:

32. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ecc. (specificare):

33. CONDIZIONI PREDISponentI e/o CONCOMITANTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi e d eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)

34. ALTRE INFORMAZIONI

INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE E SUL SEGNALATORE

35. INDICARE SE LA REAZIONE È STATA OSSERVATA NELL'AMBITO DI: Progetto di Farmacovigilanza Attiva Registro Farmaci

Studio Osservazionale, specificare: titolo studio tipologia numero

<p>36. QUALIFICA DEL SEGNALATORE</p> <p><input type="checkbox"/> MEDICO MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO</p> <p><input type="checkbox"/> SPECIALISTA <input type="checkbox"/> PEDIATRA LIBERA SCELTA</p> <p><input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> MEDICO DISTRETTO</p> <p><input type="checkbox"/> CAV <input type="checkbox"/> ALTRO (specificare): <input type="text"/> <input type="checkbox"/> INFERMIERE</p>	<p>37. DATI DEL SEGNALATORE (i dati del segnalatore sono trattati in modo confidenziale)</p> <p>NOME E COGNOME: <input type="text"/></p> <p>INDIRIZZO: <input type="text"/></p> <p>TEL E FAX: <input type="text"/> E-MAIL: <input type="text"/></p>
---	---

38. ASL DI APPARTENENZA: 10206

39. REGIONE: PIEMONTE

40. DATA DI COMPILAZIONE:

41. FIRMA DEL SEGNALATORE



SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)

A cura dei medici e degli altri operatori sanitari. Inviare al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza
ASL VC – SSvD Risk Management, c.so M. Abbiate, 21, 13100 Vercelli – fax 0161 593829
farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it



1. INIZIALI PAZIENTE <small>Nome – Cognome</small> [redacted]	2. DATA di NASCITA o ETÀ [redacted]	3. SESSO M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	4. DATA INSORGENZA REAZIONE [redacted]	5. ORIGINE ETNICA [redacted]	CODICE SEGNALAZIONE [redacted]
1.a. PESO (kg) [redacted]	1.b. ALTEZZA (cm) [redacted]	1.c. DATA ULTIMA MESTRUAZIONE [redacted]	1.d. GRAVIDANZA <input type="checkbox"/> 1° trimestre <input type="checkbox"/> 2° trimestre <input type="checkbox"/> 3° trimestre	<input type="checkbox"/> sconosciuta	1.e. ALLATTAMENTO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI <small>(*se il segnalatore è un medico)</small> [redacted]					



Paziente e data di insorgenza della reazione: i dati di questa sezione sono importanti per l'identificazione del caso ed il riconoscimento di duplicati (insieme alle informazioni su farmaco e reazione).

Per motivi di privacy non è possibile scrivere per esteso il nome e cognome del paziente; sarà comunque sufficiente riportare prima la lettera iniziale del nome seguita dalla lettera iniziale del cognome. L'indicazione della data di nascita, invece che dell'età, risulta essere particolarmente importante in caso di segnalazioni di reazioni avverse a vaccino: infatti, le vaccinazioni dell'età evolutiva vengono somministrate, di norma, ad età prestabilite. Le iniziali, insieme alla data di nascita, consentono di distinguere i casi, operazione necessaria soprattutto in occasione di segnalazioni di cluster di reazioni avverse da vaccini derivanti da una stessa struttura.

Inoltre la data di insorgenza della reazione insieme alle date di inizio e fine terapia sono indispensabili perché consentono di stabilire la correlazione temporale tra assunzione del farmaco e reazione avversa.

Il campo codice della reazione va compilato dal responsabile di farmacovigilanza dopo l'avvenuto inserimento della scheda in banca dati.

Le informazioni su sesso, peso, altezza possono essere utili per compiere degli approfondimenti e analisi specifiche, inoltre potrebbero indicare un'esposizione a sovradosaggio o più raramente a sottodosaggio

Le informazioni sull'esposizione a medicinali durante la gravidanza consentono di acquisire dettagli importanti ai fini di individuare le potenziali conseguenze sul feto/neonato. Analogamente è importante precisare anche una eventuale condizione di allattamento.



SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)

A cura dei medici e degli altri operatori sanitari. Inviare al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza
ASL VC – SSvD Risk Management, c.so M. Abbiate, 21, 13100 Vercelli – fax 0161 593829
farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it



1. INIZIALI PAZIENTE <small>Nome – Cognome</small> [REDACTED]	2. DATA di NASCITA o ETÀ [REDACTED]	3. SESSO M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	4. DATA INSORGENZA REAZIONE [REDACTED]	5. ORIGINE ETNICA [REDACTED]	CODICE SEGNALAZIONE [REDACTED]
1.a. PESO (kg) [REDACTED]	1.b. ALTEZZA (cm) [REDACTED]	1.c. DATA ULTIMA MESTRUAZIONE [REDACTED]	1.d. GRAVIDANZA <input type="checkbox"/> 1° trimestre <input type="checkbox"/> 2° trimestre <input type="checkbox"/> 3° trimestre	<input type="checkbox"/> sconosciuta	1.e. ALLATTAMENTO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI <small>(*se il segnalatore è un medico)</small> [REDACTED]					



Reazione: la compilazione di questo campo è ovviamente fondamentale; oltre alla descrizione della reazione è prevista anche la sua diagnosi ed i risultati di eventuali accertamenti diagnostici. E' opportuno che tale descrizione avvenga nel modo più chiaro possibile considerato che la descrizione dovrà poi essere interpretata e codificata da un altro operatore all'atto dell'inserimento della scheda in banca dati. Nel caso di segnalazione di reazioni avverse a vaccini è necessario riportare anche l'orario di insorgenza della reazione.

La definizione di reazione avversa, come riportato nella premessa, comprende anche le reazioni osservate per effetto di abuso, misuso, uso al di fuori delle indicazioni approvate, sovradosaggio, esposizione professionale e di errore terapeutico in questo caso andrà specificato il tipo di errore. Se però dall'errore, sovradosaggio o misuso ect non risultano conseguenze cliniche in altri termini non si ha una reazione avversa la segnalazione di sospetta reazione avversa ovviamente non va fatta

La mancanza di efficacia terapeutica va considerata come una reazione avversa e come tale segnalata

INFORMAZIONI SUI FARMACI

12. FARMACO/I SOSPETTO/I (indicare il nome della specialità medicinale o del generico*). Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici

A)

13. LOTTO

14. DOSSAGGIO/FREQUENZA (specificare)

15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE

16. DURATA DELL'USO: DAL AL

17. IL FARMACO È STATO SOSPESO? SÌ NO

18. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? SÌ NO

19. IL FARMACO È STATO RIPRESO? SÌ NO

20. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? SÌ NO

31. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO (le lettere fanno riferimento ai farmaci indicati qui sopra):

A:

B:

Farmaco sospetto: È importante riportare il nome commerciale del farmaco e non solo il principio attivo sia per consentire eventuali accertamenti legati alla produzione dello stesso sia per consentire alle aziende farmaceutiche titolari del farmaco sospetto di assolvere ai numerosi obblighi di farmacovigilanza nazionale ed internazionale previsti dalla legge. Inoltre nel caso dei farmaci equivalenti, al nome del principio attivo deve essere aggiunto il nome dell'azienda. Senza questa informazione non sarà possibile procedere all'identificazione del medicinale coinvolto.

Deve essere indicato il dosaggio e non solo l'unità posologica (infatti per un dato farmaco potrebbero ad esempio esserci compresse da 250, 500 o 1000 mg). Nel caso di vaccini e /o di prodotti biologici andrà riportato il numero di lotto.

In questa sezione è importante fornire anche le informazioni relative all'eventuale miglioramento della reazione avversa dopo la sospensione del farmaco e quando disponibile anche il dato sulla risomministrazione del farmaco (rechallenge).

Nel caso di segnalazione di reazioni avverse a vaccini è necessario riportare anche l'ora della somministrazione ed il numero di dose (I, II o di richiamo), la sede dove è avvenuta la vaccinazione se ASL, studio privato, scuola, altro (specificare) ed il sito di inoculo del vaccino

Non va tralasciata l'indicazione terapeutica o il motivo per cui il farmaco è stato assunto: da tale indicazione potrebbero emergere spiegazioni alternative all'insorgenza osservata che potrebbe essere in realtà un aspetto della patologia trattata. Anche le indicazioni vanno riportate nel modo più preciso possibile tenendo presente la classificazione internazionale delle malattie (ICD IX: International classification disease).



22. FARMACO/I CONCOMITANTE/I (indicare il nome della specialità medicinale o del generico*). Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici

A)

23. LOTTO

24. DO SAGGIO/FREQUENZA (specificare)

25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE

26. DURATA DELL'USO: DAL AL

27. IL FARMACO È STATO SOS PESO? SÌ NO

28. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? SÌ NO

29. IL FARMACO È STATO RIPRESO? SÌ NO

30. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? SÌ NO

31. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO (le lettere fanno riferimento ai farmaci indicati qui sopra):

A:

B:

32. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE UFFICINALI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ecc. (specificare):

33. CONDIZIONI PREDISPONENTI e/o CONCOMITANTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)

34. ALTRE INFORMAZIONI

Farmaci concomitanti: l'informazione di eventuali farmaci concomitanti va acquisita soprattutto in relazione alle possibili interazioni. Nel caso di segnalazione di reazioni avverse a vaccini è necessario riportare anche i vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione.

Altri prodotti assunti contemporaneamente: l'assunzione contemporanea di integratori alimentari, prodotti erboristici ecc. potrebbe fornire informazioni utili a rivelare possibili interazioni, spesso queste informazioni non sono riferite in prima battuta dal paziente che può sottovalutarne l'importanza, vanno pertanto richieste .

Condizioni predisponenti e/o concomitanti: la disponibilità di queste informazioni consente di accertare la presenza o meno di cause alternative al farmaco nel determinare la reazione avversa.



INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE E SUL SEGNALATORE

35. INDICARE SE LA REAZIONE E' STATA OSSERVATA NELL'AMBITO DI: Progetto di Farmacovigilanza Attiva Registro Farmaci

Studio Osservazionale, specificare: titolo studio tipologia numero

36. QUALIFICA DEL SEGNALATORE MEDICO OSPEDALIERO
 MEDICO MEDICINA GENERALE PEDIATRA LIBERA SCELTA
 SPECIALISTA MEDICO DISTRETTO
 FARMACISTA INFERMIERE
 CAV ALTRO (specificare):

37. DATI DEL SEGNALATORE (*i dati del segnalatore sono trattati in modo confidenziale*)

NOME E COGNOME:

INDIRIZZO:

TEL E FAX:

E-MAIL:

38. ASL DI APPARTENENZA: 10206

39. REGIONE: PIEMONTE

40. DATA DI COMPILAZIONE:

41. FIRMA DEL SEGNALATORE

Informazioni sulla segnalazione e sul segnalatore: il segnalatore deve essere chiaramente identificabile, anche se i suoi dati sono tutelati, in primo luogo perché spesso c'è la necessità di contattare il segnalatore per chiarimenti o follow-up ed inoltre non sono accettabili schede anonime. Qualora la fonte venga riportata come "Altro" deve essere specificato chiaramente la tipologia di segnalatore.

Follow-up: anche in caso di una compilazione completa può succedere che le informazioni riportate nella segnalazione non siano sufficienti a valutare il caso, è necessario quindi acquisire un aggiornamento sul caso per conoscere ad esempio l'anamnesi, i risultati di accertamenti ripetuti nel tempo o una valutazione clinica effettuata a distanza di tempo dall'evento.



Inserimento della scheda nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza

... Per le segnalazioni ricevute tramite l'apposita scheda cartacea, le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza provvedono, previa verifica della completezza e della congruità dei dati, all'inserimento e alla validazione della segnalazione, entro e non oltre sette giorni dalla data del ricevimento della stessa, nella banca dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza e alla verifica dell'effettivo inoltro alle parti interessate ...

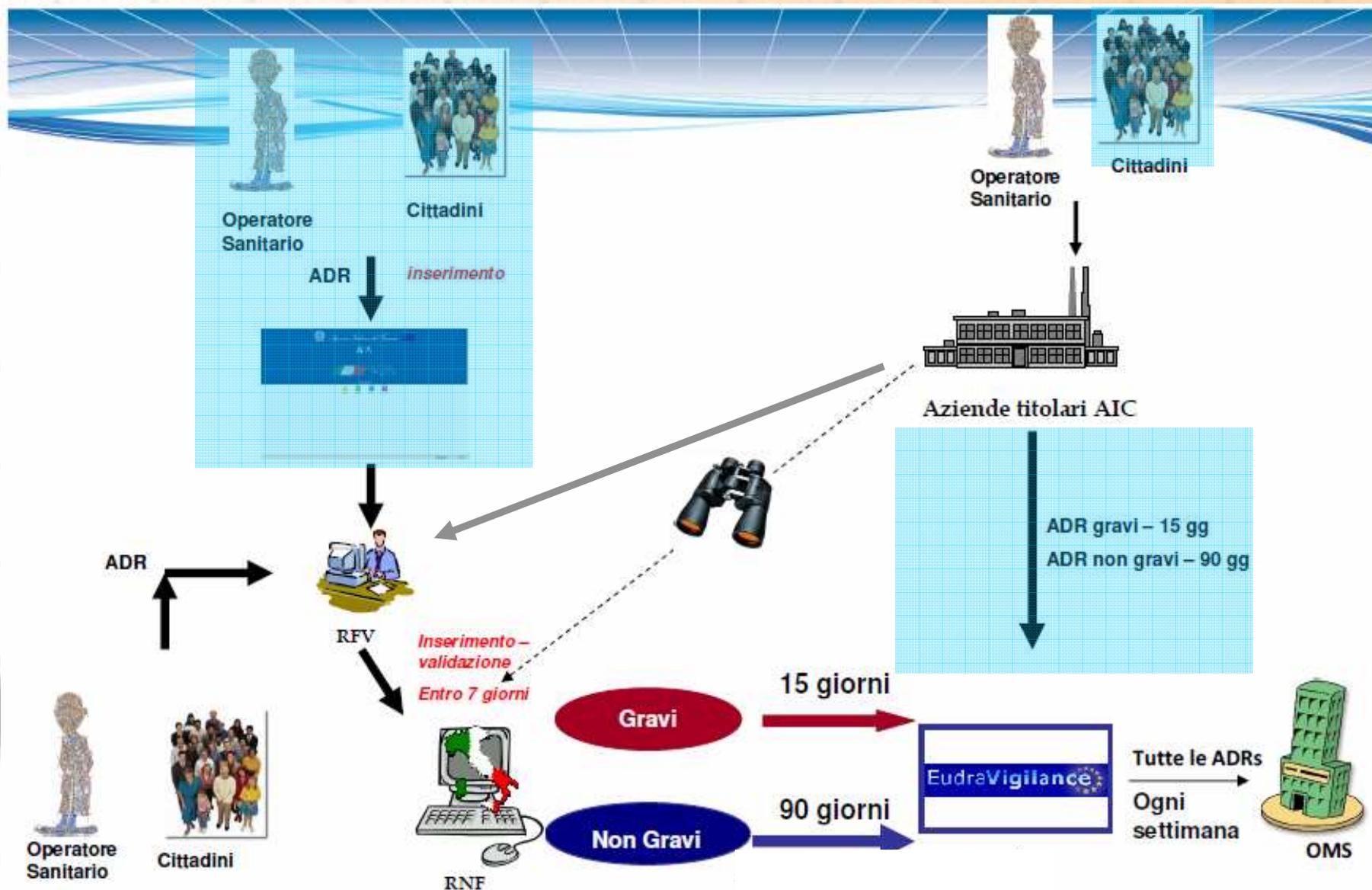


Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)

Il sistema italiano di farmacovigilanza si basa sulla RNF. Attiva dal novembre 2001, la rete garantisce la raccolta, la gestione, l'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette ADR e la pronta e capillare diffusione delle informazioni diramate dall'AIFA in merito alla sicurezza dei farmaci, attraverso un network che coinvolge l'AIFA, le Regioni, le ASL, le ASO, gli IRCCS e le industrie farmaceutiche.

Dal 2006 le attività di farmacovigilanza sono state potenziate attraverso il consolidamento della rete nazionale ed il suo collegamento ad Eudravigilance ed al Centro OMS per il Monitoraggio Internazionale dei Farmaci di Uppsala.





I segnali di farmacovigilanza

- Dronedarone e insufficienza renale acuta
- Bisfosfonati e fibrillazione atriale
- Ceftriaxone e shock anafilattico
- Progestinici e parestesia
- Benzodiazepine e rabdomiolisi
- Incretine e pancreatite
- Pioglitazone e carcinoma vescica
- Inibitori di pompa protonica e impotenza



Google -> "aslvc farmacovigilanza"

Dimensioni carattere: Alto contrasto Layout Reimposta

Cerca nel sito...

CONTATTI

Home Albo Pretorio Area Riservata Modulistica Contatti Come fare Reparti Prevenzione Servizi on line per i cittadini

U.R.P. UFFICIO RELAZIONI con il PUBBLICO **C.U.P.** CENTRI UNIFICATI di PRENOTAZIONE **ELENCO FARMACIE** **TICKET** **CONSULTAZIONE REFERTI** **PORTALE FORNITORI**

Sei qui: [Home](#) > [Servizi e Prestazioni](#) > [Assistenza Farmaceutica](#) > [Farmacovigilanza](#)

CARTA DEI SERVIZI

- Organizzazione
- Strutture
- Servizi e Prestazioni
 - AMBULATORIO MALATTIE SESSUALMENTE TRASMISSIBILI
 - ASSISTENZA FARMACEUTICA
 - FARMACEUTICA TERRITORIALE
 - FARMACIA OSPEDALIERA
 - FARMACIE DELLA ASLVC
 - FARMACOVIGILANZA**

Farmacovigilanza

Ultima modifica: Lunedì, 11 Maggio 2015 09:29

RAZIONALE

L'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci (AIC) succede ad un sistema articolato di sperimentazioni cliniche - di fase I, fase II e fase III - attraverso il quale si passa dalla verifica su pochi pazienti a studi via via più ampi, in grado di dare una ragionevole probabilità che l'uso di un farmaco abbia un profilo beneficio-rischio favorevole.

Tuttavia, al momento dell'immissione di un farmaco sul mercato sono note solo una parte delle informazioni di efficacia e di sicurezza relative ad esso, e ciò è soprattutto vero per quanto riguarda la sicurezza.

Il fatto che proprio il tema della sicurezza sia quello che desta le maggiori preoccupazioni è provato dalla lunga lista di farmaci ritirati dal mercato nei primi anni di commercializzazione a seguito della scoperta di importanti reazioni avverse, non identificate nelle fasi della sperimentazione clinica.

Basti pensare che per avere una probabilità del 95% di rilevare una reazione avversa che ha un'incidenza di 1 su 1000 devono essere osservate almeno 3000 persone e raramente un numero così elevato di soggetti vengono arruolati durante la fase III della sperimentazione clinica; alcune reazioni avverse hanno poi un periodo di latenza decisamente superiore alla normale durata degli studi clinici; la politerapia è un importante fattore di rischio per le reazioni avverse, mentre è normalmente una condizione di esclusione dai trial clinici.

È evidente, quindi, che le sperimentazioni cliniche, per quanto siano condotte in modo scrupoloso e per quanto siano di ampie dimensioni e di lunga durata, non sono in grado di mettere in risalto reazioni avverse rare o che si manifestano a lunga distanza di tempo.

<http://www.aslvc.piemonte.it/servizi-e-prestazioni/farmaceutica/farmacovigilanza>

DOVE INVIARE LE SCHEDE DI SEGNALAZIONE

Le schede di segnalazione di sospetta reazione avversa compilate dagli operatori sanitari e quelle compilate dai cittadini devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza individuato presso l'Azienda Sanitaria di appartenenza.

Presso la ASL VC è stato individuato quale Responsabile di farmacovigilanza il **dott. Roberto CORGNATI**, raggiungibile ai seguenti recapiti:

Indirizzo: c.so Mario Abbiate, 21 - 13100 Vercelli

Telefono: 0161 593120 - 0161 593943

Fax: 0161 593829

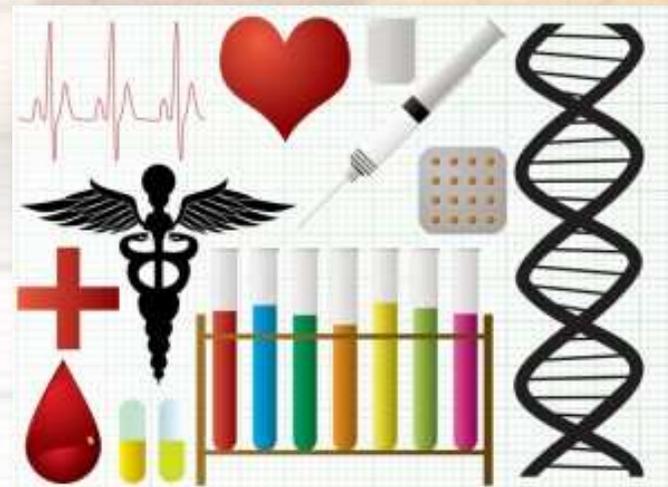
E-mail: farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

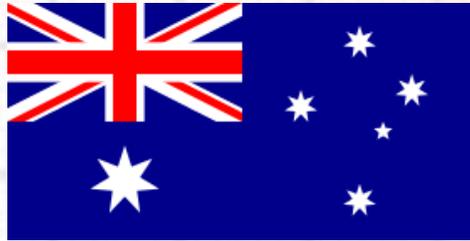
Le schede di segnalazione possono essere inviate sia in originale cartaceo, sia trasmesse via fax o posta elettronica, purché siano facilmente leggibili.

MODELLI DI SCHEDE SCARICABILI

-  [Scheda segnalazione per gli operatori sanitari \(formato cartaceo\)](#)
-  [Scheda segnalazione per gli operatori sanitari \(formato elettronico\)](#)
-  [Guida alla compilazione per gli operatori sanitari](#)
-  [Scheda segnalazione per il cittadino \(formato cartaceo\)](#)
-  [Scheda segnalazione per il cittadino \(formato elettronico\)](#)
-  [Guida alla compilazione per il cittadino](#)
-  [Modello di segnalazione difetti di qualità dei medicinali](#)

I bollettini di farmacovigilanza





Medicines Safety Update

Volume 5, Number 6, December 2014

In this issue

- Epoetin alfa (Eprex) and increased risk of pure red cell aplasia with subcutaneous administration
- Pregabalin and suicidality
- Online reporting form for consumers
- Topiramate and visual field defects

Epoetin alfa (Eprex) and increased risk of pure red cell aplasia with subcutaneous administration

The Product Information for epoetin alfa has been updated to provide further information regarding an increased risk of pure red cell aplasia with subcutaneous administration, particularly in patients who have chronic renal disease.

Epoetin alfa (marketed in Australia under the brand name Eprex) is a recombinant product that stimulates erythropoiesis and reduces the need for blood transfusions. Among its indications is the treatment of patients with symptomatic or transfusion-requiring anaemia associated with chronic renal failure.

It has been identified that there is an increased risk of pure red cell aplasia with subcutaneous use of epoetin alfa, particularly in patients with chronic renal disease.

The Product Information (PI) had previously stated that pure red cell aplasia was identified post-market as a potential rare adverse event, which could occur after months to years of treatment. However, there was no mention of an association between the development of pure red cell aplasia and either chronic renal disease or the route of administration.

The PI has been updated to advise health professionals that most cases of pure red cell aplasia associated with epoetin alfa occurred in patients with chronic renal failure receiving subcutaneous administration. The subcutaneous route should only be used when intravenous access is not readily available.

Adverse events

From January 2001 to 20 August 2014, the TGA has received 41 reports of pure red cell aplasia associated with epoetin alfa, including 34 cases where it was the sole suspected drug. Of those cases, three resulted in death.

Reports received did not contain sufficient detail to identify how many of those cases involved subcutaneous administration in chronic renal disease patients.

Information for health professionals

When administering epoetin alfa to patients with chronic renal disease, the intravenous route is preferable.

Where intravenous access is not readily available, epoetin alfa can still be administered subcutaneously, but you should be mindful of the increased risk of pure red cell aplasia in these situations.

If pure red cell aplasia is diagnosed, epoetin alfa must be immediately discontinued and testing for erythropoietin antibodies should be considered. If erythropoietin antibodies are detected, patients should not be switched to another erythropoiesis-stimulating agent.

Please report any suspected adverse event associated with epoetin alfa, particularly cases of suspected pure red cell aplasia, to the TGA.

Medicines Safety Update is the medicines safety bulletin of the Therapeutic Goods Administration (TGA)

TGA Health Safety Regulation





Canadian Adverse Reaction Newsletter

Volume 24 • Issue 4 • October 2014

www.health.gc.ca/carn



In this issue

Incretin-based therapies and the risk of pancreatic cancer	1
Intravenous methylprednisolone and liver injury	2
Sorafenib and osteonecrosis of the jaw	4
Summary of advisories	5

Scope

This quarterly publication alerts health professionals to potential signals detected through the review of case reports submitted to Health Canada. It is a useful mechanism to stimulate adverse reaction reporting as well as to disseminate information on suspected adverse reactions to health products occurring in humans before comprehensive risk-benefit evaluations and regulatory decisions are undertaken. The continuous evaluation of health product safety profiles depends on the quality of your reports.

Reporting Adverse Reactions

Canada Vigilance Program
Phone: 866 234-2345
Fax: 866 678-6789
Online: www.health.gc.ca/medeffect

Did you know?

To receive the [Newsletter](#) and health product [advisories](#) free by email, subscribe to the [MedEffect™ e-Notice](#) at www.health.gc.ca/medeffect

Incretin-based therapies and the risk of pancreatic cancer

Key points

- Incretin-based drug products are new therapies indicated for the management of type 2 diabetes mellitus.
- Scientific studies have suggested that incretin-based therapies could possibly be associated with an increased risk of developing pancreatic cancer. In addition, cases of pancreatic cancer with the use of incretin-based therapies have been reported in Canada and internationally.
- A causal relationship between incretin-based therapies and the development of pancreatic cancer has not been established and investigations are ongoing.
- Health care professionals are encouraged to document and report to Health Canada any adverse reactions suspected of being associated with incretin-based therapies.

inactivated by the enzymatic action of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4).

Incretin-based therapies either prolong the half-life of endogenous circulating incretins through the inhibition of DPP-4 activity or function as a GLP-1 receptor agonist resistant to DPP-4 degradation.^{1,2} In Canada, incretin-based therapies used for the management of type 2 diabetes mellitus (T2DM) include 4 DPP-4 inhibitors (alogliptin, linagliptin, saxagliptin and sitagliptin) and 2 GLP-1 receptor agonists (exenatide and liraglutide). These drugs were introduced on the Canadian market between January 2008 and April 2014.

Non-clinical studies have suggested that incretin-based therapies can lead to increased pancreatic cell proliferation.^{3,5} These findings, along with international reports of pancreatic cancer in patients using incretin-based therapies, raised concerns over the potential risk of developing pancreatic cancer with the use of these drugs.

Pancreatic cancer is the fourth leading cause of cancer death in Canada with a 5 year relative survival ratio of 8%.⁶ Risk factors for pancreatic cancer include, but are not limited to, smoking, obesity, a family history of pancreatic cancer, chronic pancreatitis and diabetes.⁷

Incretins (glucagon-like peptide-1 [GLP-1] and glucose-dependent insulinotropic polypeptide [GIP]), are hormones secreted from the gastrointestinal tract into the blood stream in response to food ingestion.^{1,2} They participate in the physiologic regulation of glucose metabolism by enhancing insulin production and secretion from the pancreas, among other functions. Incretins are rapidly





Drug Safety Update



Latest advice for medicines users

The monthly newsletter from the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency and its independent advisor the Commission on Human Medicines

Volume 8, Issue 6, January 2015

Contents

Medicines related to valproate: risk of abnormal pregnancy outcomes	1
Ustekinumab (Stelara): risk of exfoliative dermatitis	2
Mycophenolate mofetil (CellCept) and mycophenolic acid: risk of hypogammaglobulinaemia and risk of bronchiectasis	3
Oral diclofenac no longer available without prescription	4
Aceclofenac (Preservex): updated cardiovascular advice in line with diclofenac and COX-2 inhibitors	5
Yellow Card extended to include devices, counterfeits and defective medicines	6

The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency is the government agency which is responsible for ensuring that medicines and medical devices work, and are acceptably safe.

The Commission on Human Medicines gives independent advice to ministers about the safety, quality, and efficacy of medicines. The Commission is supported in its work by Expert Advisory Groups that cover various therapeutic areas of medicine.



For full details on our accreditation visit NHS Evidence

<http://www.evidence.nhs.uk/Accreditation>

This month, we inform you of important new information and strengthened warnings related to safety of medicines related to valproate (sodium valproate, valproic acid [brand leader: Epilim] and valproate semisodium [brand leader: Depakote]), following completion of a Europe-wide review. Children exposed in utero to valproate are at a high risk of serious developmental disorders (in up to 30-40% of cases) and/or congenital malformations (in approximately 10% of cases)—see article 1.

We have received reports of exfoliative dermatitis in patients being treated with ustekinumab for plaque psoriasis. If you suspect exfoliative dermatitis caused by an adverse drug reaction to ustekinumab, stop treatment. Be alert to signs of exfoliative dermatitis in patients receiving ustekinumab and tell patients to report relevant symptoms—see article 2.

Mycophenolate mofetil in combination with other immunosuppressants can cause persistent hypogammaglobulinaemia associated with recurrent infections. Measure serum immunoglobulins in patients who develop recurrent infections. Mycophenolate mofetil can also cause bronchiectasis and pulmonary fibrosis. Consider these diagnoses if patients develop persistent pulmonary symptoms, such as cough and dyspnoea. In some cases, switching from mycophenolate mofetil to another immunosuppressant has improved these conditions. These recommendations also apply to medicines that contain mycophenolic acid as their active ingredient—see article 3.

Oral diclofenac can no longer be sold to anyone without a prescription. Diclofenac is associated with a small risk of cardiovascular side effects (eg myocardial infarction, stroke). Therefore patients should have a medical assessment before taking diclofenac to determine if it is suitable for them—see article 4.

The treatment advice for aceclofenac has been updated in line with diclofenac and COX-2 inhibitors. Aceclofenac is now contraindicated in patients with certain established heart conditions—see article 5. Finally, we have simplified our medicine and device incident report systems by bringing them all under the Yellow Card Scheme. Please report any of the following on a Yellow Card: suspected adverse drug reactions, medical device incidents, defective medicines, and counterfeit medicines—see article 6.

© Crown Copyright 2014

<http://www.elmmb.nhs.uk/newsletters-minutes/mhra-drug-safety-updates/>



Prescriber Update

Vol. 35 No. 3

September 2014

www.medsafe.govt.nz

ISSN 1172-5648 (print)
ISSN 1179-075X (online)

Contents

The Hard Facts on Drug-Induced Priapism (Long-lasting Erections)	34
Methadone – Don't Break Your Heart (QT Prolongation)	35
Medicine Storage – An Uncontained Issue?	36
Hyperparathyroidism and Hypercalcaemia with Lithium Treatment	37
What are Medicine Quality Complaints?	38
Febuxostat – An Additional Xanthine Oxidase Inhibitor	39
Dermal Fillers – Blinded for Beauty	39
MARC's Remarks: June 2014 Meeting	40
Vancomycin and Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs)	41
M Medicine Monitoring: Alendronate , Pamidronate and Zoledronate Added	41
Interaction Between Omeprazole and Citalopram/Escitalopram	42
Intrauterine Devices and Uterine Perforation	42
Quarterly Summary of Medsafe's Early Warning System Communications	43
Fake and Adulterated Medicines on the Internet – Operation PANGEA VII	43



New Zealand Government

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles.asp>



APRIL 2015

HPRA DRUG SAFETY NEWSLETTER

67TH
EDITION

In this Edition

- 1 Bisphosphonates and denosumab: minimising the risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ)
- 2 Risk of severe allergic reactions with ambroxol and bromhexine-containing medicines - considered small
- 3 New restriction for hydroxyzine-containing medicines to further minimise the known risk of QT prolongation
- 4 The Importance of Product Information for Medicines
- 5 Direct Healthcare Professional Communications published on the HPRA website since the last Drug Safety Newsletter

Bisphosphonates and denosumab: minimising the risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ)

The European Medicines Agency's (EMA) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) has completed a periodic [review](#) of one of the bisphosphonate medicines, Aclasta (zoledronic acid). Bisphosphonates are used in the treatment of osteoporosis and are associated with a known, small risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ). The HPRA has previously communicated on the risk of ONJ with these medicines and the steps to be taken by healthcare professionals and patients to reduce this risk (HPRA Drug safety Newsletters Editions [23](#), [27](#), [35](#) and [63](#)).

Following the routine periodic review for Aclasta, the PRAC has recommended a number of new measures, including an update to the product information and in particular the introduction of a patient reminder card, to reinforce the key risk minimisation messages for patients.

The card recommended by the PRAC will remind patients about:

- the benefit of treatment of osteoporosis;
- the risk of ONJ associated with treatment with Aclasta;
- the need to highlight any dental problems to their doctors/nurses before starting treatment;
- the need to ensure good dental hygiene during treatment;
- the need to inform their dentist of treatment with Aclasta and to contact the doctor and dentist if problems with the mouth or teeth occur during treatment. Patients may wish to show the reminder card to their dentist when discussing their dental treatment.

The product information (i.e. Summary of Product Characteristics (SmPC) and Package Leaflet (PL)) will also include further information on how to minimise this risk.

The PRAC will consider similar revisions to the product information and the introduction of patient reminder cards for other intravenous bisphosphonates, used for osteoporosis or for preventing bone complications of cancers, as well as for denosumab which is also associated with a risk of ONJ. These will be considered during the upcoming and on-going periodic reviews, which are planned to take place over the course of 2015/2016.

The PRAC recommendations for Aclasta have been sent to EMA's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) for final opinion.

Kevin O'Malley House, Earlsfort Centre, Earlsfort Terrace, Dublin 2, Ireland
T: +353 1 676 4971 E: medsafety@hpra.ie www.hpra.ie

HPRA 
An Udarás Rialála Tairgí Sláinte
Health Products Regulatory Authority

<https://www.hpra.ie/homepage/about-us/publications-forms/newsletters>





WHO PHARMACEUTICALS NEWSLETTER



Prepared in collaboration with the
WHO Collaborating Centre for
International Drug Monitoring,
Uppsala, Sweden

The aim of the Newsletter is to disseminate information on the safety and efficacy of pharmaceutical products, based on communications received from our network of "drug information officers" and other sources such as specialized bulletins and journals, as well as partners in WHO. The information is produced in the form of résumés in English, full texts of which may be obtained on request from:

Safety and Vigilance,

*EMP-HIS,
World Health Organization,
1211 Geneva 27, Switzerland,
E-mail address: pals@who.int*

*This Newsletter is also available on our Internet website:
<http://www.who.int/medicines>*

*Further information on adverse reactions may be obtained from the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring
Box 1051
751 40 Uppsala
Tel: +46-18-65.60.60
Fax: +46-18-65.60.80
E-mail: info@who-umc.org
Internet: <http://www.who-umc.org>*

No. 6, 2014

The WHO Pharmaceuticals Newsletter provides you with the latest information on the safety of medicines and legal actions taken by regulatory authorities across the world. It also provides signals based on information derived from Individual Case Safety Reports (ICSRs) available in the WHO Global ICSR database, VigiBase®.

The current issue also includes the recommendations from the 16th International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA) held in Brazil, 26 – 29 August 2014.

Contents

Regulatory matters
Safety of medicines
Signal
Feature

<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/>



Anticoagulanti orali diretti: una sfida per la farmacovigilanza

Pier Mannuccio Mannucci

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

I pazienti con fibrillazione atriale hanno un aumento di 5 volte del rischio di ictus embolico che è spesso fatale o disabilitante. La tromboprofilassi con gli antagonisti della vitamina K riduce questo rischio del 64%,¹ ma questo effetto positivo è parzialmente oscurato dal tasso di complicanze di sanguinamento maggiore che è dell'1,2-1,5% all'anno nell'ambito dei trial clinici ma che raggiunge anche il 6,5% nella pratica clinica corrente.²

Il sanguinamento maggiore è di solito definito come un sanguinamento fatale o la riduzione dei valori di emoglobina di almeno 2 g/dl o la trasfusione di almeno due unità di sangue o un sanguinamento sintomatico in aree e organi critici come il sistema nervoso centrale, il tratto gastrointestinale e lo spazio retroperitoneale.³ Nonostante il beneficio clinico netto sia chiaramente a favore degli antagonisti della vitamina K, il timore delle complicanze di sanguinamento è la maggior ragione che spiega il sotto utilizzo di questi farmaci nella fibrillazione atriale, come confermato da uno studio recente condotto in 70 reparti italiani di medicina interna.⁴ In particolare l'età avanzata sembra essere un importante ostacolo alla prescrizione degli anticoagulanti, nonostante ci siano prove della loro efficacia anche nelle persone più anziane che hanno il maggior rischio di tromboembolismo.⁵ Questa situazione insoddisfacente rispetto alla sicurezza degli antagonisti della vitamina K e il loro sotto utilizzo ha spinto al nuovo sviluppo di anticoagulanti orali che, a differenza degli antagonisti della vitamina K, inibiscono direttamente gli enzimi chiave nella cascata della coagulazione. Gli anticoagulanti diretti attualmente in commercio in Italia sono l'inibitore della trombina dabigatran etexilato e gli inibitori del fattore Xa rivaroxaban e apixaban. Un altro farmaco

anti Xa, l'edoxaban è improbabile che venga commercializzato in Italia prima del 2015. A differenza degli antagonisti della vitamina K, tutti gli anticoagulanti diretti hanno un rapido inizio di azione, una breve emivita plasmatica, poche interazioni tra farmaci e nessun bisogno del monitoraggio della coagulazione per l'aggiustamento della dose, poiché il loro effetto anticoagulante è sufficientemente costante a dosi orali fisse. I maggiori svantaggi degli anticoagulanti diretti rispetto agli antagonisti della vitamina K sono il bisogno di una somministrazione di due dosi al giorno (almeno per il dabigatran e l'apixaban, ma non per il rivaroxaban e l'edoxaban), i costi molto più alti nonostante la mancanza del monitoraggio laboratoristico e, più importante, il fatto che tutti questi farmaci sono soprattutto eliminati attraverso il rene, organo spesso compromesso nei pazienti più anziani. Al momento non ci sono antidoti per neutralizzare gli anticoagulanti diretti, ma la rapida scomparsa dell'effetto anticoagulante dovuta alla breve emivita fa sì che in molti casi sia sufficiente l'interruzione del trattamento, tranne nelle condizioni di sanguinamento che pone a rischio la vita.

Ciascun anticoagulante diretto è stato confrontato con il warfarin a dosi aggiustate secondo l'INR in studi controllati e randomizzati condotti in circa 80.000 pazienti con fibrillazione atriale cronica.⁶ L'obiettivo primario di questi studi era di valutare la non inferiorità di questi farmaci rispetto al warfarin in termini di tromboprofilassi per cui ogni prova di superiorità era considerata un esito secondario nel disegno dello studio. Anche se ci sono differenze tra i vari anticoagulanti diretti riguardo alla loro efficacia clinica ed efficienza, emergono alcuni risultati comuni.⁶ Tutti i farmaci non risultavano inferiori agli antagonisti della vitamina K, con un rischio di ictus ed embolismo sistemico sovrapponibile o inferiore e una tendenza per tutti a ridurre la mortalità da tutte le cause, con una significatività statistica per l'apixaban.⁶ I risultati degli studi controllati e randomizzati indicano che sebbene in generale il sanguinamento maggiore fosse meno o altrettanto frequente di quello dei pazienti trattati con warfarin, la speranza di non avere del tutto eventi avversi emorragici non si è materializzata. Le buone notizie sono che tutti gli anticoagulanti diretti riducevano almeno del 50% i sanguinamenti intracerebrali, la più temibile complicanza della terapia con antagonisti della vitamina K.⁶ E' probabile che la minore mortalità da tutte le cause osservata sia dovuta in gran parte al minor rischio di sanguinamenti cerebrali. Questo importante vantaggio può fare di questi farmaci il trattamento di scelta per i sempre più numerosi pazienti anziani con una fibrillazione atriale? Ci sono alcuni caveat al riguardo. A causa dei pazienti altamente selezionati arruolati negli studi clinici randomizzati, il rischio di sanguinamento da tutte le cause può essere sottostimato e può essere va-

>> segue a pagina 8

Sommario

- 2 L'intersezione tra risk management e farmacovigilanza
- 5 Le ultime notizie dalle Agenzie
- 6 Farmaci e anziano: un difficile equilibrio
- 7 Scherzi di cuore della fluvoxamina



ULTIME NOTIZIE**ARCHIVIO NEWS****FAD ECM**

Domenica, Maggio 10, 2015

Infertilità con i farmaci usati per l'IBD

Una revisione statunitense ha indagato gli eventuali effetti dei farmaci utilizzati per il trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali sulla fertilità maschile e sui rischi di danni al feto. La ricerca negli archivi della letteratura è stata effettuata per tutte le classi di farmaci...

Principio attivo [ciprofloxacina](#) [metronidazolo](#) [sulfasalazina](#) [azatioprina](#) [metotrexate](#) [ciclosporina](#) [corticosteroidi](#) [infiximab](#)

Reazione [infertilità maschile](#) [maturazione fetale alterata](#)
[\[leggi tutto\]](#)

Martedì, Maggio 5, 2015

Cross-reattività tra darunavir e trimetoprim

Nei pazienti con infezione da HIV, la storia di un'allergia al trimetoprim rappresenta un rischio che la reazione si ripeta con l'impiego di darunavir. Lo dimostra uno studio retrospettivo di coorte con disegno caso-controllo su 405 pazienti con infezione da HIV che in qualsiasi momento del loro...

Principio attivo [trimetoprim-sulfametossazolo](#) [darunavir](#)

Reazione [reazione allergica](#) [interazione farmacologica](#)
[\[leggi tutto\]](#)

Giovedì, Aprile 30, 2015

Inibitori di pompa e peritonite batterica?

Uno ampio studio multicentrico prospettico condotto in Argentina esclude che l'uso di inibitori della pompa protonica comporti un aumento del rischio di peritonite batterica spontanea. Il risultato è emerso seguendo 519 pazienti con cirrosi epatica scompensata ricoverati in 23 ospedali argentini...

Principio attivo [inibitori della pompa acida](#)

Reazione [peritonite](#)
[\[leggi tutto\]](#)



Corsi FAD ECM di farmacovigilanza: scopri come aggiornarti in tempo reale con il programma indipendente FaViFAD, [clicca qui](#)

MAR-APR 2015**ULTIMI ARTICOLI**

[\[leggi l'indice\]](#)

NUMERI PRECEDENTI

nr. 86 Gen-Feb 2015
nr. 85 Nov-Dic 2014
nr. 84 Set-Ott 2014
nr. 83 Lug 2014

Fitoterapia, la scienza in... campo

L'argomento "erbe" suscita spesso istintivamente, nel farmacologo come nel clinico, un...
[\[leggi tutto\]](#)

Reazioni avverse ai farmaci oncologici: segnalazione spontanea e signal detection

E' davvero difficile raccogliere e analizzare le segnalazioni sui nuovi farmaci...
[\[leggi tutto\]](#)

Le rare malefatte del tè verde

Le preparazioni a base di tè verde (Camellia sinensis) sono una delle bevande più...
[\[leggi tutto\]](#)

Le urine scure di Luisa

La tossicità epatica da macrolidi. Con l'acronimo DILI (drug-induced liver injury) si...
[\[leggi tutto\]](#)





SICUREZZA DEI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE

Lo scorso novembre il New England Journal of Medicine ha pubblicato un articolo di J. Woodcock, Permanent Director of Center for Drug Evaluation and Research (CDER), sulle crescenti preoccupazioni sulla sicurezza, in termini di abuso e dipendenza, così come grave danno e morte, degli analgesici da automedicazione (o OTC) o soggetti a prescrizione.

Nel documento Drug Abuse Warning Network (DAWN), 2006: National estimates of Drug-Related Emergency Department Visits pubblicato nel 2008 è riportato che nel 2006 741.425 degli accessi al pronto soccorso era da imputarsi all'uso di farmaci con prescrizione, OTC o integratori alimentari. In particolare, gli accessi in seguito all'uso di analgesici sono stati 322.579; di questi 247.669 (33% delle visite) da oppioidi/oppioidi; 44.314 (6%) da paracetamolo/combinazioni; 27.667 (4%) da FANS. Tra i farmaci utilizzati per il tentativo di suicidio, il 45% apparteneva alla classe del Sistema Nervoso Centrale con particolare riferimento agli analgesici: 33% oppioidi/oppioidi e 31% paracetamolo/combinazioni, 19% FANS e 7% salicilati/combinazioni (aspirina). L'articolo si basa sui differenti documenti e provvedimenti dell'FDA in materia di farmaci analgesici.

Per quanto riguarda gli analgesici oppioidi, nel Febbraio 2009 l'FDA aveva richiesto alle aziende produttrici di farmaci oppioidi ad alta potenza di istituire una strategia di valutazione del rischio. Questa decisione segue quanto rilevato dal National Survey on Drug

Use and Health nel 2009; nel 2007 il 2,1% di soggetti di 12 anni di età ha usato, in modo non corretto, analgesici che richiedono prescrizione medica.



Nonostante i giovani utilizzatori (12-17 anni) siano diminuiti rispetto al 2002 (3,2% nel 2002 vs 2,7% nel 2007), l'analisi di Bailey et al. (Ann Emerg Med 2009; 53: 419-24), utilizzando i dati provenienti dal Research Abuse, Diversion and Addiction-Related Surveillance System, dimostra che

nel periodo 2003-2006, 9.179 bambini sono stati esposti inavvertitamente a oppioidi e nel 98% dei casi l'esposizione avveniva tra le mura domestiche. Lo studio evidenzia che nel 99% l'esposizione avveniva per ingestione ed ha causato morte in 8 casi, effetti maggiori in 43 e effetti moderati in 214.

Per quanto riguarda i FANS, l'autore dell'articolo ricorda come a fronte di un rischio grave o fatale di sanguinamento intestinale largamente riconosciuto, nell'Aprile 2005 l'FDA ha richiesto l'aggiunta di un box warning sul rischio cardiovascolare per tutti i FANS, ad eccezione dell'aspirina, con particolare riferimento a pazienti con malattia cardiaca pregressa.

Nonostante l'aumentata preoccupazione per la sicurezza d'uso di questi farmaci, è presumibile che essi continuano ad essere largamente prescritti ed usati; pertanto sono necessari maggiori sforzi per la gestione del rischio che prevedano la partecipazione non solo delle Agenzie Regolatorie, ma anche dei prescrittori e degli utilizzatori di tali farmaci.

Son
Sicurezza del trattamento del
Stop alle abitudini
Natafiumab e
Il sito di abitudine
Triamcinolone e
Tiropiro e rischio
Matfermina e
Edgometina min
Paracetamolo:
zioni psicotrofici

NOTIZIE
 • AIFA ha d
 cautelativi
 dita e di
 correnza
 tutti i med
 abitudini
 preparazio
 proutato in
 • la Francia
 omminera
 tutti i gel
 ri a base d
 seguito alle
 gravi casi
 (37) casi d
 rati, tra il
 soprattutto
 il 62% con



Per ri - cominciare

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

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

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

Oggi, trascorsi alcuni anni in cui le risorse investite hanno prodotto i loro frutti, il tasso di segnalazione di questa Azienda Sanitaria è superiore a quello nazionale e confrontabile con quello delle Regioni più virtuose.

Oggi, trascorsi alcuni anni, un piccolo gruppo di redazione ha ripreso l'idea di un notiziario in grado di fornire in-formazione specializzata, quella della farmacovigilanza, ad un pubblico specifico, quello degli operatori sanitari, che ha un ruolo importante da

In questo numero	
Per ri - cominciare	1
La farmacovigilanza	1
Sospette reazioni avverse	2
Modalità di segnalazione	2
La Rete Nazionale di Farmacovigilanza	3
I segnali di farmacovigilanza	3
Il monitoraggio addizionale	4

giocare nella raccolta delle informazioni, quelle relative alla sicurezza, indispensabili per la valutazione del rapporto beneficio/rischio dei farmaci, nelle reali condizioni d'uso.

Il bollettino sarà come una sorta di terapia somministrata al bisogno, raggiungerà le caselle di posta elettronica degli operatori sanitari della ASL - medici, farmacisti, infermieri - direttamente o attraverso i responsabili delle strutture, ed avrà una pagina web dedicata sul sito aziendale.

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

La farmacovigilanza

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

Circa 30 anni dopo, una direttiva comunitaria del 2000, la definisce come l'insieme delle attività il cui obiettivo è quello di fornire, in modo continuativo, le migliori informazioni possibili sulla sicurezza dei farmaci permettendo così l'adozione delle misure opportune e in tal modo assicurare che i farmaci disponibili sul mercato presentino, nelle condizioni di utilizzo autorizzate, un rapporto beneficio rischio favorevole per la popolazione.

La farmacovigilanza ha 4 obiettivi principali:

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

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

Farmacovigilanza Flash è un bollettino che si occupa di sicurezza dei farmaci. È lo strumento utilizzato dall'Ufficio Farmacovigilanza della ASL VC per raggiungere gli operatori sanitari dell'azienda con l'obiettivo di diffondere le informazioni disponibili sui rischi correlati all'uso dei farmaci, comunicare i provvedimenti regolatori e promuovere la segnalazione delle sospette reazioni avverse.



Le ADR da interazioni tra farmaci



Interazioni tra farmaci

Modificazione qualitativa e/o quantitativa degli effetti di un farmaco causata dalla precedente o concomitante assunzione di altri farmaci e/o altri prodotti.



FAVOREVOLE



Aumentata efficacia
Diminuita tossicità



SFAVOREVOLE



Diminuita efficacia
Aumentata tossicità

Cosa può succedere?

- Effetto **MAGGIORE** di quello desiderato.
- Effetto **MINORE** di quello desiderato.
- Effetto completamente **DIVERSO** da quello desiderato.



Meccanismi

FARMACODINAMICI

- possibile effetto additivo, sinergico o di antagonismo sull'azione farmacologica

FARMACOCINETICI

- modifiche dell'assorbimento gastroenterico;
- spiazzamento dal legame con le proteine plasmatiche;
- induzione/inibizione del metabolismo;
- interferenza a livello dell'escrezione renale.



Interazioni farmacodinamiche

- Potenziamiento degli effetti avversi anticolinergici (*secchezza delle fauci, midriasi*) degli antidepressivi triciclici (*amitriptilina*) a seguito dell'associazione con antipsicotici fenotiazinici (*clorpromazina*).
- Effetti avversi additivi (*miopatie*) da associazione tra statine (*simvastatina*) e fibrati (*fenofibrato*).



Interazioni farmacodinamiche

- Possibile sindrome serotoninergica (vomito, diarrea, mioclonie, iperreflessia, tremore, ipertensione, febbre, stati di eccitamento e agitazione) da associazione di antidepressivi inibitori della ricaptazione della serotonina (sertralina) e altri farmaci serotoninergici (antidepressivi triciclici, triptani, tramadolo, iperico, destrometorfano, litio, ...).



Interazioni farmacocinetiche

A livello dell'assorbimento

Un farmaco riduce o aumenta
l'assorbimento intestinale di un secondo
farmaco



Interazioni - assorbimento

- Gli antiacidi a base di idrossido di alluminio riducono l'assorbimento di ciprofloxacina, ferro, tetracicline, atenololo, captopril, digossina, gabapentina, itraconazolo, levotiroxina, ticlopidina.
- Gli antiacidi anti-H₂ riducono l'assorbimento di claritromicina, ketoconazolo, itraconazolo.
- L'assunzione contemporanea di bifosfonati e di calcio può portare a ridotta biodisponibilità di entrambi.



Interazioni - assorbimento

- I procinetici (domperidone) accelerano lo svuotamento gastrico, cosa che può produrre un aumento della velocità di assorbimento e quindi della concentrazione plasmatica di alcune molecole (paracetamolo, diazepam, teofillina).
- I lassativi a base di sennosidi (cascara) riducono l'assorbimento intestinale di farmaci antiaritmici, digossina, fenitoina, litio, teofillina, FANS, diuretici risparmiatori di potassio



Interazioni farmacocinetiche

A livello della distribuzione

Un farmaco spiazza il legame alle proteine plasmatiche di un secondo farmaco



Significatività dell'interazione

- I farmaci con un elevato legame proteico dovrebbero, in teoria, spiazzare altri farmaci dal sito di legame, aumentandone la distribuzione.
- In realtà, le interazioni clinicamente rilevanti dovute a spiazzamento del legame farmaco-proteico sono poche, perché aumenta contemporaneamente anche l'eliminazione del farmaco.
- Il transitorio incremento può essere clinicamente rilevante per i farmaci che si distribuiscono poco, hanno un ristretto indice terapeutico o una lunga emivita.



Farmacocinetica del warfarin



■ Biodisponibilità orale		95-100%
■ Legame alle proteine plasmatiche		97-99%
■ Emivita ($T_{1/2}$)		37 ± 15 ore
	S-warfarin	32 ± 12 ore
	R-warfarin	43 ± 14 ore
■ Eliminazione		
	Immodificata	1-2%
	Metabolizzata	98-99%

Caso Clinico

- Paziente maschio di 72 anni, affetto da diabete mellito di tipo 2 da più di 10 anni, aterosclerosi, ipertensione e insufficienza renale cronica.
- In trattamento con glipizide (15 mg/die).
- Per una bronchite gli viene prescritta claritromicina (1 g/die).
- Dopo 48 ore dall'inizio della terapia antibiotica, il paziente viene ricoverato in rianimazione in stato stuporoso per crisi ipoglicemica. La somministrazione di soluzione glucosata risolve il quadro clinico.
- Non ci sono stati ulteriori episodi dopo la sospensione della sulfanilurea.



Cosa è successo?

- La claritromicina può aver spiazzato gliipizide dal legame con le proteine plasmatiche, alle quali la sulfanilurea è legata per il 90-99%.

Bussing R, Gende A. Diabetes Care 2002; 25: 1659-61.



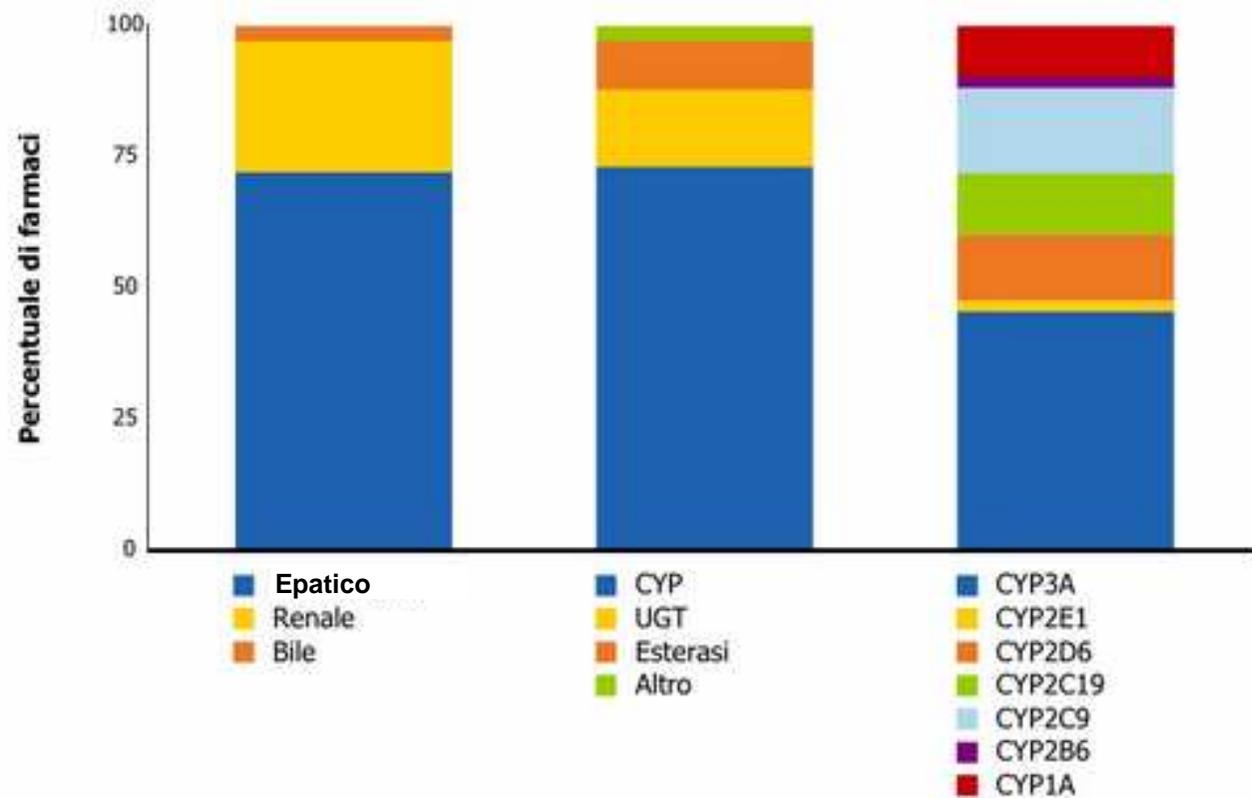
Interazioni farmacocinetiche

A livello del metabolismo

Un farmaco aumenta o riduce
l'inattivazione metabolica di un secondo
farmaco



Metabolismo dei farmaci ed enzimi coinvolti



Wienkers LC Nature Reviews Drug Discovery 2005 4, 825-833

Metabolismo epatico

Citocromo P450

- La famiglia degli isoenzimi del gene P450 (citocromi, CYP) si è differenziata (in miliardi di anni) per garantire il metabolismo di un numero sempre crescente di xenobiotici.
- Negli ultimi anni sono stati identificati circa sette CYP, i quali svolgono un ruolo determinante nel metabolismo dei farmaci (CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2E1).



Metabolismo epatico

Citocromo P450

- Alterazioni anche importanti nella concentrazione plasmatica dei farmaci in circolo possono essere determinate da:

⇒ competizione tra due farmaci che sono substrati dello stesso CYP;

⇒ attività inibitoria o induttrice nei confronti di uno o più CYP da parte di altri farmaci.

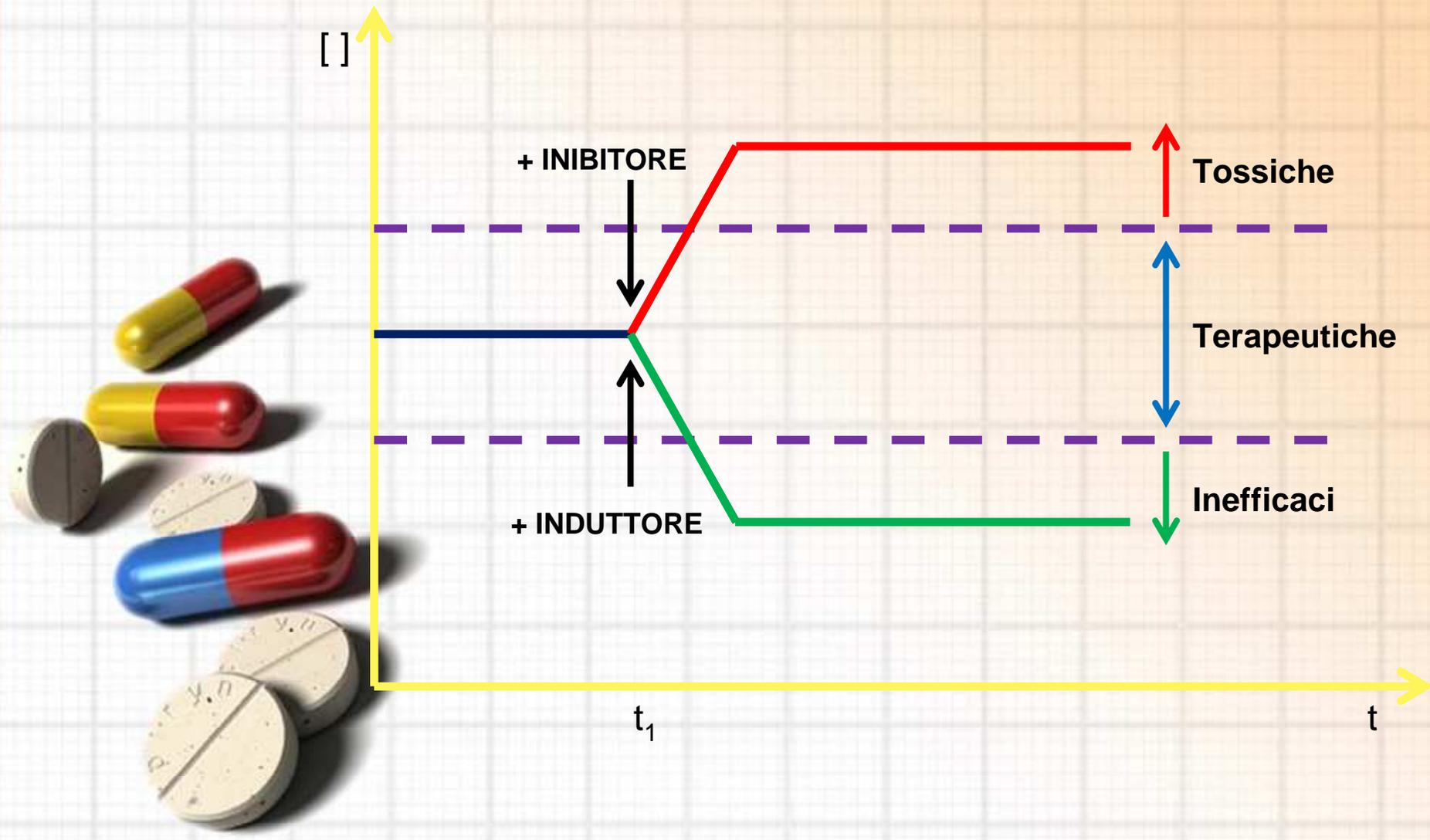


Tabella 1: Farmaci che sono substrati importanti, inibitori o induttori di specifici isozimi CYP

CYP	Substrati	Inibitori	Induttori
CYP1A2	Caffeina, clomipramina, clozapina, sertralina, teofillina	Cimetidina Fluvoxamina Ticlopidina Fluorochinoloni	Omeprazolo Tabacco
CYP2C9	Diclofenac, ibuprofene, irbesartan, piroxicam, losartan, tamoxifene, tolbutamide, warfarin	Azoli antimicotici Imatinib Fluvastatina Zafirlukast	Rifampina
CYP2C19	Omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, diazepam, nelfinavir, voriconazolo	Cimetidina Isoniazide Fluvoxamina	Rifampina
CYP2D6	<i>Farmaci del SNC:</i> amitriptilina, atomoxetina, desipramina, imipramina, paroxetina, aloperidolo, tioridazina, risperidone <i>Farmaciantiaritmici:</i> mexiletina, propafenone <i>Beta-bloccanti:</i> propranololo, metoprololo, timololo <i>Oppioidi:</i> codeina, idrocodone, destrometorfano	Cimetidina Fluoxetina Paroxetina Aloperidolo Imatinib Quinidina Amiodarone Ritonavir	
CYP3A4	<i>Bloccanti dei canali del calcio:</i> diltiazem, felodipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamil <i>Immunosoppressivi:</i> ciclosporina, tacrolimo <i>Steroidi:</i> budesonide, cortisolo, progesterone, 17-beta-estradiolo, testosterone <i>Antibiotici macrolidi:</i> claritromicina, eritromicina, troleandomicina <i>Farmacianticancro:</i> ciclofosfamida, tamoxifene, vincristina, vinblastina, ifosfamida, gefitinib <i>Benzodiazepine:</i> alprazolam, midazolam, triazolam <i>Oppioidi:</i> alfentanil, fentanil, sulfentanil <i>Inibitori della HMG-CoA reduttasi:</i> lovastatina, simvastatina, atorvastatina <i>Inibitori delle proteasi HIV:</i> indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir Altri: quinidina, sildenafil, eletripan, ziprasidone	Azoli antimicotici Amiodarone Claritromicina Eritromicina Succo di pompelmo Mibefradil Imatinib Indinavir Ritonavir Nevirapina Troleandomicina	Isoniazide Rifampina Carbamazepina Fenitoina Nefazodone Barbiturici Efavirenz Erba di San Giovanni



Interazioni farmacocinetiche



Interazioni tra farmaci

Statine – Macrolidi

⇒ Claritromicina ed eritromicina inibiscono il metabolismo CYP3A4 dipendente delle statine aumentando i livelli plasmatici della statina, con aumento del rischio di effetti avversi (rabbdomiolisi).

Preferire azitromicina / pravastatina - fluvastatina.

Dabigatran - Amiodarone.

⇒ Amiodarone è inibitore del trasportatore dell'efflusso della P-glicoproteina, dabigatran è substrato di questo trasportatore, con inibizione dell'escrezione di dabigatran AUC e Cmax aumentano 60 e 50%, possibile aumento sanguinamento.

Ridurre dose dabigatran.



Esempi di farmaci ritirati dal mercato a causa di interazioni farmacocinetiche di tipo metabolico a carico di CYP

Principio attivo	Uso terapeutico	Problema correlato alla sicurezza	Anno del ritiro
Tertenadina	Allergia	Prolungamento del QTc	1998
Mibefradil	Ipertensione	Prolungamento del QTc	1998
Bromfenac	Antinfiammatorio non steroideo	Tossicità	1998
Astemizolo	Allergia	Prolungamento del QTc	1999
Cisapride	Pirosi	Prolungamento del QTc	2000
Alosetron	Sindrome dell'intestino irritabile	Tossicità	2000
Cerivastatina	Iperlipidemia	Tossicità	2001
Nefazodone	Antidepressivo	Prolungamento del QTc	2003

CYP, citocromo P450

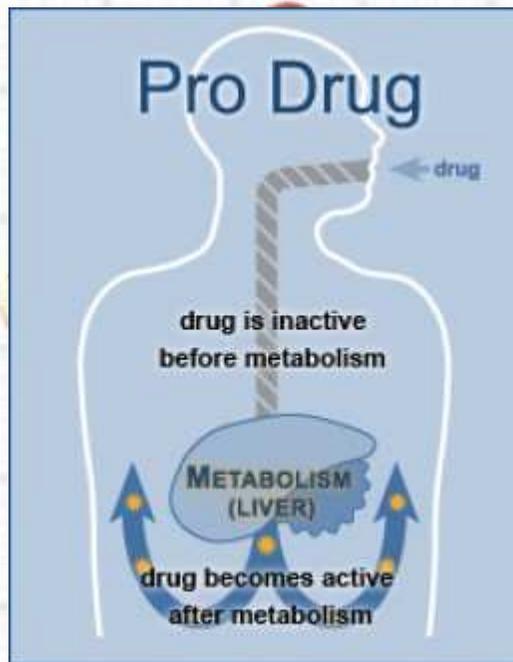
Wienkers LC Nature Reviews Drug Discovery 2005 4, 825-833.



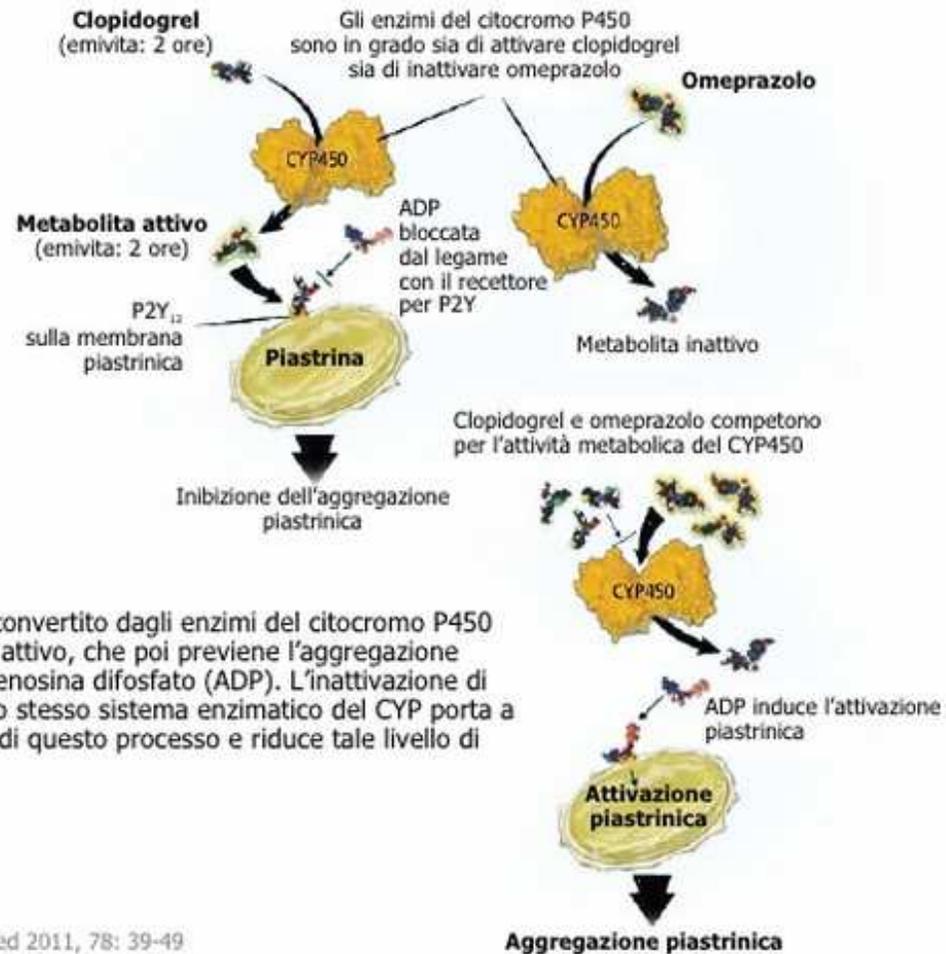
Interazioni tra farmaci

- Clopidogrel – IPP – Statine
 - clopidogrel è un profarmaco, la bioattivazione avviene attraverso due linee metaboliche diverse catalizzate rispettivamente da CYP2C19 e CYP3A4;
 - gli inibitori di pompa protonica sono sia substrati sia moderati inibitori del CYP2C19, bloccano una delle linee di attivazione di clopidogrel;
 - le statine sono substrati del CYP3A4 per cui competono con clopidogrel a livello della seconda linea metabolica.
 - si riduce la bioattivazione di clopidogrel e quindi il suo effetto terapeutico.

Preferire rabe e pantoprazolo / prava e fluvastatina .



Possibile interazione tra clopidogrel e omeprazolo



Clopidogrel deve essere convertito dagli enzimi del citocromo P450 (CYP) nel suo metabolita attivo, che poi previene l'aggregazione piastrinica indotta dall'adenosina difosfato (ADP). L'inattivazione di omeprazolo da parte dello stesso sistema enzimatico del CYP porta a un'inibizione competitiva di questo processo e riduce tale livello di inibizione.

Da Madanick RD Cleve Clin J Med 2011, 78: 39-49



Caso Clinico

- Un autista di autobus di 60 anni, affetto da depressione, era in trattamento con fluoxetina (20 mg/die).
- Dopo 3 settimane non vi era stato alcun effetto terapeutico. Il medico decise pertanto di passare ad amitriptilina (150 mg/die).
- Durante le settimane successive il paziente divenne progressivamente più confuso, tanto da essere ricoverato in un reparto di neurologia. Non vi erano segni e sintomi di disordine neurologico focale e una TAC non dimostrò anomalità.
- Si concluse che il paziente soffriva di una forma transitoria di ischemia cerebrale e si raccomandò il ritiro della patente di guida al paziente.



Cosa è successo?

- Fluoxetina e il suo metabolita attivo norfluoxetina sono inibitori potentissimi del CYP2D6.
- Fluoxetina ha un'emivita di eliminazione di circa 1 settimana e norfluoxetina di quasi 3 settimane, il che significa che il CYP2D6 rimane completamente bloccato per diverse settimane dopo la sospensione del farmaco.
- Il corretto modo di trattare il paziente sarebbe stato somministrare amitriptilina alla dose di 50 mg/die per le prime 2 settimane e poi incrementare gradualmente la dose sotto la guida di frequenti misurazioni delle concentrazioni plasmatiche



Interazioni farmacocinetiche

A livello dell'eliminazione

Un farmaco aumenta o diminuisce la velocità con cui un secondo farmaco viene eliminato



Interazioni - eliminazione

- Amiodarone riduce l'eliminazione renale di digossina.
- Colestiramina aumenta l'escrezione biliare del metabolita attivo di leflunomide.
- Gli ACE-inibitori e i FANS riducono l'escrezione renale di litio aumentandone la tossicità.
- Ritonavir potrebbe favorire l'accumolo di tenofovir a livello delle cellule del tubulo prossimale, favorendone la nefrotossicità.



Condizioni a rischio di interazioni

- Polifarmacoterapia
 - Situazione ad elevato rischio: la probabilità di interazioni aumenta in maniera proporzionale al numero di farmaci assunti
- Pazienti geriatrici
 - Molti pazienti anziani necessitano di più farmaci e l'invecchiamento può modificare la cinetica dei farmaci e/o la sensibilità recettoriale
- Insufficienza renale cronica
 - Tutte le condizioni che alterano la cinetica dei farmaci aumentano il rischio di interazioni; uno stato di malnutrizione può alterare la farmacocinetica, compromettendo la capacità di legame alle proteine plasmatiche



Farmaci

- Farmaci con indice terapeutico ristretto:
 - digossina, warfarin, ...
- Farmaci ad alto rischio di interazioni:
 - antiaritmici, anticoagulanti, antiepilettici, antiretrovirali, antidepressivi, ipoglicemizzanti orali, beta-bloccanti, digitalici, simpaticomimetici, vasocostrittori ergotaminici, triptani, FANS, ipolipemizzanti, antifungini azolici e immunosoppressori, ...
- Farmaci con rischi specifici
 - non appartengono ai gruppi a rischio ma possono causare interazioni.



Sostituzione del farmaco

- Spesso il farmaco incriminato può essere sostituito da un farmaco analogo, non soggetto ad interazioni.
- **Eritromicina** è più propensa a dare interazioni rispetto agli altri macrolidi, quindi non dovrebbe essere utilizzata insieme ad altri farmaci, mentre **azitromicina** e **spiramicina**, meno inclini alle interazioni, rappresentano farmaci di prima scelta nell'ambito di questa classe di antibiotici in caso di polifarmacoterapia.



Research

Original Investigation

Bleeding Risk of Patients With Acute Venous Thromboembolism Taking Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs or Aspirin

Bruce L. Davidson, MD, MPH; Sara Verheijen, BS; Anthonie W. A. Lensing, MD, PhD; Martin Gebel, PhD; Timothy A. Brighton, MBBS; Roger M. Lyons, MD; Jeffrey Rehm, MD; Martin H. Prins, MD, PhD

Davidson. JAMA Intern Med. 2014;
doi:10.1001/jamainternmed.2014.946

Hazard Ratio of bleeding

HR 1.77 (1.12–1.53)

relevant bleeding

HR 2.37 (1.51–3.75)

major bleeding

Anticoagulant treatment **plus NSAIDs**

HR 1.70 (1.38–2.11)

relevant bleeding

HR 1.50 (0.86–2.62)

major bleeding

Anticoagulant treatment **plus aspirin**



Anticoagulants with NSAID or Aspirin

Table 3. Hazard Ratios for Clinically Relevant and Major Bleeding in Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) or Aspirin Users vs Nonusers, Adjusted for Sex, Age, and Creatinine Clearance

Variable	Hazard Ratio (95% CI)		
	vs No NSAID	vs No Aspirin	vs Neither ^a
NSAID			
Rivaroxaban			
Clinically relevant bleeding	1.90 (1.45-2.49)	...	2.05 (1.56-2.70)
Major bleeding	2.56 (1.21-5.39)	...	2.62 (1.23-5.60)
Enoxaparin-VKA			
Clinically relevant bleeding	1.65 (1.26-2.17)	...	1.75 (1.33-2.30)
Major bleeding	2.28 (1.28-4.04)	...	2.49 (1.39-4.48)
Aspirin			
Rivaroxaban			
Clinically relevant bleeding	...	1.81 (1.36-2.41)	1.96 (1.47-2.62)
Major bleeding	...	1.50 (0.63-3.61)	1.72 (0.70-4.20)
Enoxaparin-VKA			
Clinically relevant bleeding	...	1.59 (1.17-2.17)	1.70 (1.24-2.33)
Major bleeding	...	1.50 (0.74-3.05)	1.79 (0.87-3.70)



ADRAC. *ACE inhibitors, diuretic and NSAIDs: a dangerous combination.* Aust Adv Drug React Bull 2003;22:14-5.

ADRAC. *Beware the triple whammy!* Aust Adv Drug React Bull 2006;25:18.

Triple Whammy

Termine introdotto nella letteratura da alcuni clinici e ricercatori australiani per definire il trattamento farmacologico costituito da un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o un antagonista dell'angiotensina II (ARB), da un diuretico e da un antinfiammatorio non steroideo (FANS), compresa l'aspirina a basse dosi.

L'utilizzo concomitante di questi tre farmaci risulterebbe infatti correlato ad un incremento del rischio di insufficienza renale.



ADRAC. *ACE inhibitors, diuretic and NSAIDs-the triple whammy.* Med J Aust 2000;172:184-5.

Loboz KK, Shenfield GM. *Drug combinations and impaired renal function – the 'triple whammy'.* Br J Clin Pharmacol 2005;59:239-43.

Lapi. BMJ 2013; 346: e8525

RESEARCH

Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study

OPEN ACCESS

Francesco Lapi *pharmacoepidemiology fellow*^{1,2,3}, Laurent Azoulay *assistant professor*^{1,4}, Hui Yin *statistician*¹, Sharon J Nessim *assistant professor and nephrologist specialist*⁵, Samy Suissa *professor and director*^{1,2}



Rate Ratio of acute kidney injury

RR 1.31

(95% CI: 1.12 – 1.53)

Diuretics plus ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARB) **plus NSAIDs**

RR 1.02 (95% CI: 0.81 – 1.28)

Diuretics **plus NSAIDs**

RR 0.89 (95% CI: 0.69 – 1.15)

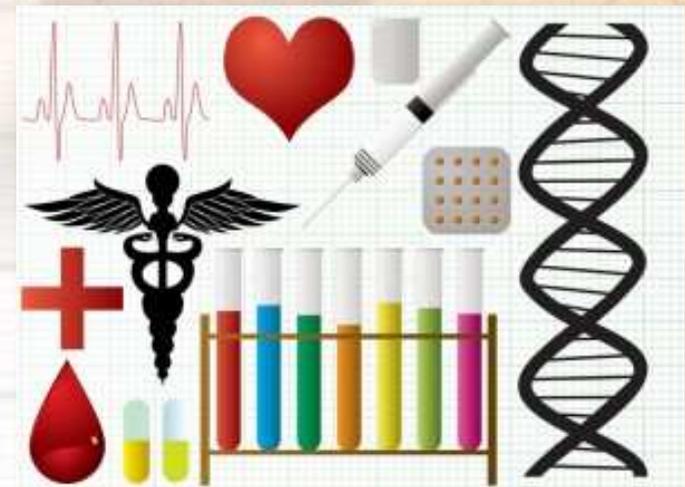
ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARB) **plus NSAIDs**

Rate ratio of acute kidney injury associated with exposure to current double or triple therapy combination according to half life of NSAID and duration of use.

Current use*	Cases (n=2215)	Controls (n=21 993)	Rate ratio (95% CI)	
			Crude	Adjusted†
Diuretics only	209 (9.4)	2632 (12.0)	Reference	Reference
Diuretics plus NSAIDs:				
NSAID's half life <12 hours	151 (6.8)	1656 (7.5)	1.18 (0.95 to 1.47)	1.03 (0.82 to 1.30)
NSAID's half life ≥12 hours	5 (0.2)	83 (0.4)	0.74 (0.30 to 1.85)	0.76 (0.30 to 1.91)
Duration‡ ≤30 days	32 (1.4)	208 (1.0)	1.87 (1.25 to 2.79)	1.46 (0.96 to 2.24)
Duration‡ 31-60 days	26 (1.2)	246 (1.1)	1.32 (0.86 to 2.04)	1.12 (0.71 to 1.76)
Duration‡ 61-90 days	36 (1.6)	379 (1.7)	1.20 (0.83 to 1.74)	1.04 (0.71 to 1.53)
Duration‡ >90 days	62 (2.8)	906 (4.1)	0.90 (0.67 to 1.21)	0.83 (0.61 to 1.13)
Diuretics plus ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers				
Diuretics plus ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers plus NSAIDs:				
NSAID's half life <12 hours	520 (23.5)	2343 (10.7)	1.33 (1.15 to 1.53)	1.29 (1.11 to 1.51)
NSAID's half life ≥12 hours	24 (1.1)	81 (0.4)	1.73 (1.08 to 2.77)	1.77 (1.07 to 2.93)
Duration‡ ≤30 days	83 (3.8)	234 (1.1)	2.00 (1.52 to 2.63)	1.82 (1.35 to 2.46)
Duration‡ 31-60 days	94 (4.2)	309 (1.4)	1.76 (1.37 to 2.27)	1.63 (1.24 to 2.15)
Duration‡ 61-90 days	140 (6.3)	500 (2.3)	1.66 (1.34 to 2.06)	1.56 (1.24 to 1.97)
Duration‡ >90 days	227 (10.3)	1381 (6.3)	1.00 (0.84 to 1.20)	1.01 (0.84 to 1.23)

NSAIDs with long half lives : azaprazone, meloxicam, nabumetone, naproxen, piroxicam, sulindac, tenoxicam

***Esercitazione: compilazione
scheda di segnalazione.***



Caso clinico

- Bianchi Paolo, un uomo di 53 anni con ipertensione, coronaropatia e ipercolesterolemia era in trattamento con nitrati, diltiazem, enalapril e lovastatina. Dopo aver seguito per quattro mesi il trattamento con questi farmaci, il paziente cominciò a manifestare segni e sintomi di miopatia.
- Il paziente lamentava dolore alle gambe e alle braccia così violento da impedirgli di lavorare.



Caso clinico

- Un elettromiografia rivelò una miopatia con valori di CK di 400U/l. Una settimana dopo aver sospeso l'assunzione di lovastatina e diltiazem la miopatia del paziente migliorò.
- Fu iniziata nuovamente la terapia con lovastatina senza alcun sintomo di miopatia.
- Quando fu reintrodotta in terapia il diltiazem, i livelli di CK aumentarono e ricomparve la miopatia.



Caso clinico

- Dosaggio lovastatina 40 mg/die os., compresse, ditta ALFA.
- Dosaggio diltiazem 200 mg/die os., capsule a rilascio prolungato, ditta BETA.
- Dati mancanti «liberi» purchè congrui o da definire in gruppo (date, gravità ed esito).



Mialgia: dolore o debolezza muscolare senza aumento della CK.

Miosite: sintomi muscolari con aumento della CK, di solito <10 volte il limite superiore della norma.

Rabdomiolisi: sintomi muscolari con aumento marcato della CK, di solito >10 volte il limite superiore della norma.

Aumento asintomatico della CK: aumento della CK senza sintomi muscolari.

Cosa è successo?

- Basandosi sul rationale che la miopatia non si era presentata fino a quando diltiazem non era stato aggiunto al regime terapeutico, l'autore del case-report attribuisce a diltiazem la responsabilità della miopatia.
- Diltiazem, inibendo l'isoforma 3A4 del citocromo P450, provoca un innalzamento della concentrazione plasmatica di lovastatina.



Cosa è successo?

- L'attribuzione ERRATA a diltiazem dell'evento indesiderato è un esempio della tendenza a identificare l'ultimo farmaco aggiunto in terapia come quello nocivo.
- La stessa attribuzione a diltiazem mette in evidenza quanto spesso siano sottovalutate le interazioni tra farmaci.



The background features a hand holding a pill, with a grid pattern overlaid. On the left side, several pills are scattered, including capsules and tablets of various colors and shapes.

***FARMACOVIGILANZA:
il ruolo attivo del farmacista
di comunità. Giornata II***

ASL VC – Vercelli/Borgosesia

Aprile – Maggio 2015

Roberto CORGNATI