



ASL VC



# FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 2, No. 1, Febbraio 2018



## La Cosmetovigilanza.

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

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

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

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

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

## Epoetine umane: gravi reazioni avverse cutanee.

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

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

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

In questo numero

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

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

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

Approfondimento: Ministero della Salute - Cosmetovigilanza

[http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?id=149&area=cosmetici&menu=vigilanza](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=149&area=cosmetici&menu=vigilanza)

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

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

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

Approfondimento:

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/final\\_Epoetins-DHPC\\_29.09.2017.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/final_Epoetins-DHPC_29.09.2017.pdf).

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



## Agenti di contrasto per uso umano a base di gadolinio.

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

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

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

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

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



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

distribuite che, pertanto, dovranno essere ritirate.

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

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

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

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

Approfondimento:

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII\\_DHPC\\_Gadolinium\\_12\\_02\\_2018.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII_DHPC_Gadolinium_12_02_2018.pdf)



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

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

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

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

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

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

Approfondimento:

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT\\_NII\\_finasteride\\_1\\_mg\\_29.11.2017.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_NII_finasteride_1_mg_29.11.2017.pdf)



## Saccharomyces boulardii (Codex®): nuove controindicazioni.

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

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

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

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

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

Approfondimento:

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT\\_Saccharomyces\\_boulardii\\_30.11.2017.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Saccharomyces_boulardii_30.11.2017.pdf)

**Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.**

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)

*Segnalare una sospetta ADR contribuisce a raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza d'uso dei farmaci. Usa [www.vigifarmaco.it](http://www.vigifarmaco.it).*

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

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

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

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

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

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

per le statine.

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

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

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

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



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

*Uppsala Monitoring Centre – Dr. Marie Lindquist, Director*

## Cannabis terapeutica: Position Statement GIMBE.



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

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

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

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

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

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

## Antibiotici e danno renale acuto in pediatria.



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

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

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

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

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

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

## Interazione farmaci-alimenti: il ruolo del pompelmo.

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

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

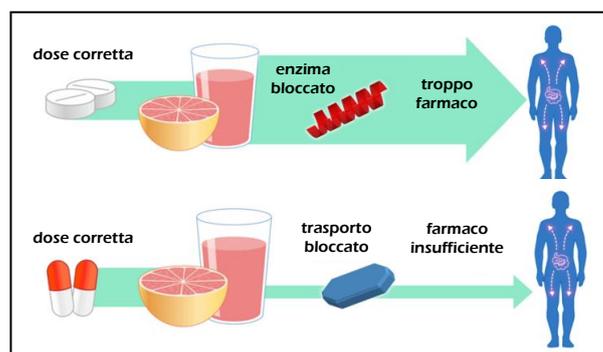
L'FDA segnala che i farmaci con cui si corre questo rischio sono: alcune statine come simvastatina e lovastatina (meno con atorvastatina); alcuni calcio antagonisti come nifedipina, nimodipina e amlodipina; farmaci antirigetto come le ciclosporine; ansiolitici come buspirone ma anche diazepam, midazolam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

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

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

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

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



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

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

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

### ASL VC

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

### Telefono:

+39 0161 593120

### Fax:

+39 0161 593501

### Posta elettronica:

farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

### Responsabile Farmacovigilanza:

dott. Roberto Corgnati

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

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

*Si incoraggia la segnalazione di tutte le sospette reazioni avverse a farmaci, inclusi i vaccini, i prodotti da banco, i rimedi erboristici ed i prodotti delle medicine alternative.*

*In modo particolare, si richiede la segnalazione di:*

- tutte le sospette reazioni avverse ai farmaci di nuova immissione in commercio;
- tutte le sospette reazioni dovute ad interazione farmacologica;
- tutte le sospette reazioni che hanno causato morte o hanno messo in pericolo la vita del paziente, richiesto un ricovero ospedaliero o prolungato una degenza in ospedale, o che hanno determinato invalidità o comportato un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;
- errori terapeutici e near misses.

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