



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 3, No. 2, Febbraio 2019



Farmaci e sindrome del QT lungo.

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

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

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

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

In questo numero.

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

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

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

Approfondimento: www.azcert.org

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



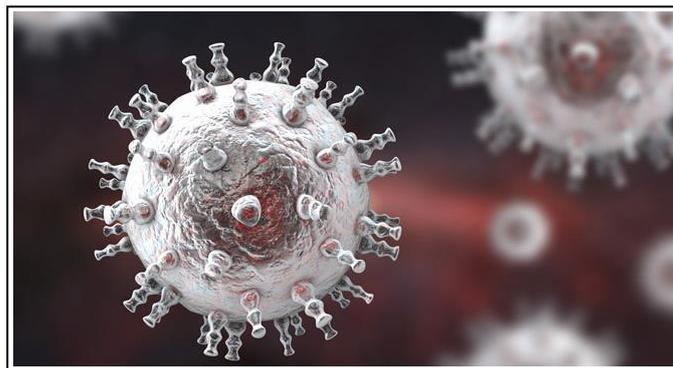
Olaratumab nel sarcoma dei tessuti molli: nessun nuovo paziente.

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

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

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

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



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

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

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

Nota Informativa Importante:

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



Acido desossicolico: necrosi del sito di iniezione.

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

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

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

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

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

Comunicazione EMA:

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



Inibitori del SGLT2: gangrena di Fournier.

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

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

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

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

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

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

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

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

Nota Informativa Importante:

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

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

Invia una segnalazione di reazione avversa

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

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

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

Sicurezza dei farmaci cardiovascolari in gravidanza.



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

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

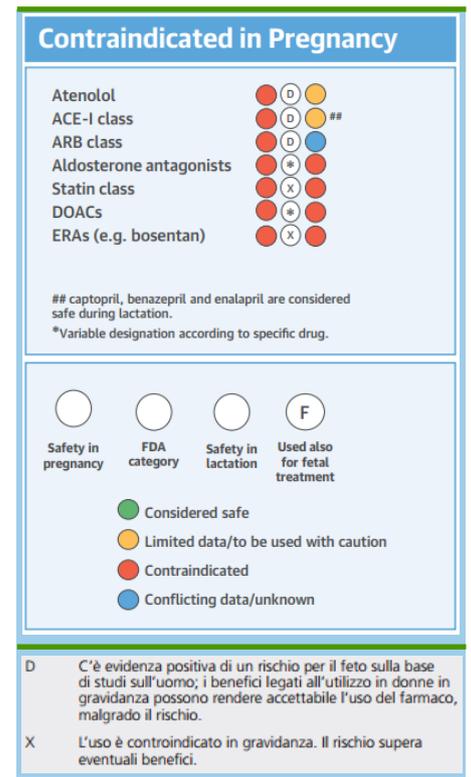
Vengono poi messi in evidenza vari tipi di farmaci, inclusi antiaritmici, farmaci per l'ipertensione e l'insufficienza cardiaca, statine e altri farmaci ipolipemizzanti, antiplastrinici e anticoagulanti, terapie per cardiopatie valvolari, cardiopatia ischemica, ipertensione polmonare e malattie del tessuto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

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

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

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

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



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

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



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

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

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

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

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

Gravi reazioni cutanee con gli antibiotici β-lattamici.



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

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

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

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

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

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

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



Rischio di sanguinamento con anticoagulanti orali ad azione diretta.

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

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

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

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

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

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

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



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

Report dello studio:

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

ASL VC

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

Telefono:

+39 0161 593120

Fax:

+39 0161 593501

Posta elettronica:

farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:

dott. Roberto Corgnati

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

In modo particolare, si richiede la segnalazione di:

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

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

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

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