



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 3, No. 3, Marzo 2019



Antidepressivi: sindrome da sospensione della terapia.

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

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

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

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

Ci sono pochi studi controllati che riportano metodi per la

In questo numero.

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Fluorouracile e profarmaci fluorouracilici: attenzione al metabolismo.

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

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

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

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



Tiocolchicoside e rischio di genotossicità.

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

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

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

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

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

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

Nota Informativa Importante:

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



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

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

Comunicazione EMA:

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



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

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

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

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

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

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

Nota Informativa Importante:

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

Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.

Invia una segnalazione di reazione avversa

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

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

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

Uso delle medicine alternative e complementari nell'allattamento.



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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

Principali interazioni della levofloxacin.

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

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

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

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

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

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



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

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

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

ASL VC

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

Telefono:

+39 0161 593120

Fax:

+39 0161 593501

Posta elettronica:

farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:

dott. Roberto Corgnati

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

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

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

In modo particolare, si richiede la segnalazione di:

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

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