



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 3, No. 6, Luglio 2019.



Soluzione Minerale Miracolosa.

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

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

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

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

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

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

In questo numero.

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

ripetere per 10 ore al giorno per tre settimane.

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

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

Approfondimenti:

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

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE SU BIOTINA.

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

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

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE SU MODAFINIL.

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

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

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



Tocilizumab: raro rischio di grave danno epatico.

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

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

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

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

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



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

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

Nota Informativa Importante:

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



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

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

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

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

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

Nota Informativa Importante:

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



Lisati batterici solo per la profilassi delle infezioni ricorrenti.

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

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

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

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

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

I pazienti dovranno essere opportunamente consigliati in merito.

Comunicazione EMA:

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

Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.

Invia una segnalazione di reazione avversa

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

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

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

Anticoagulanti e inibitori di pompa.

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

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

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

farmaci).

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

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

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

Farmaci anticolinergici e rischio demenza

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

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

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

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

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

Approfondimento:

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

Integratori con curcumina e danno epatico: prudenza

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

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

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

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

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

Approfondimento:

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



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

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

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

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

Approfondimento:

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

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

Digossina: altre interazioni da non tralasciare.



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

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

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

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



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

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

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

ASL VC

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

Telefono:

+39 0161 593120

Fax:

+39 0161 593501

Posta elettronica:

farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:

dott. Roberto Corgnati

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

In modo particolare, si richiede la segnalazione di:

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

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

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

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