



ASL VC



NEW

FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 3, No. 7, Novembre 2019

RISK
ManagementCurcuma ed epatiti acute
colestatiche.

L'Istituto Superiore di Sanità coordina dal 2002 il sistema nazionale di fitovigilanza. Tale sistema si basa sulla raccolta e valutazione di segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse insorte dopo l'assunzione di integratori alimentari, vitamine, probiotici, prodotti erboristici, tisane, medicinali omeopatici privi di AIC, preparazioni galeniche e/o magistrali a base di piante officinali, preparati della medicina tradizionale cinese o ayurvedica.

Da dicembre 2018, le segnalazioni possono essere effettuate anche online tramite la piattaforma VigiErbe, sviluppata dall'Università di Verona (www.vigierbe.it).

Da aprile 2002 al 30 giugno 2019 sono pervenute al sistema di fitovigilanza 62 segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse associate a integratori contenenti curcuma, da sola o in associazione ad altri ingredienti. Di queste, 34 (55%) riportavano sintomi attribuibili a un danno epatico. Sette schede di segnalazione sono state escluse dall'analisi poiché incomplete. In letteratura le segnalazioni al riguardo sono molto scarse.

Le 27 segnalazioni analizzate sono tutte giunte tra il 10 novembre 2018 e il 17 giugno 2019. L'età mediana dei soggetti era 55 anni (range 29-71 anni), per la gran parte di genere femminile (solo 3 uomini, 11%). Tutti i casi sono stati ospedalizzati, a parte uno, in cui l'epatite è stata diagnosticata in seguito a un controllo occasionale. In quasi tutti i casi la diagnosi, riportata sulla scheda di segnalazione o desunta da relazioni di follow up, era di epatite acuta, in 11 casi era specificato trattarsi di una epatite colestatica.

In 7 delle 27 segnalazioni era indicato che non c'era stata una assunzione concomitante di farmaci; in 10 non era riportata la presenza di farmaci concomitanti, anche se non è stato possibile stabilire se si fosse in presenza di una informazione mancante o se effettivamente non siano stati assunti farmaci; in altri 10 casi era riportato l'uso di farmaci concomitanti, alcuni dei quali con epatotossicità nota o sospetta, e 2 di questi pazienti avevano assunto anche integratori non a base di curcuma.

Per quanto riguarda gli integratori assunti, 17 pazienti (63%) avevano utilizzato integratori a base di curcumina ad alto titolo e piperina in varie quantità; 6 pazienti avevano assunto integratori con curcuma associata ad altri ingredienti (2 a echinacea, 3 a boswellia e uno a riso rosso fermentato e berberina). Un paziente aveva assunto un integratore contenente solo Curcuma longa e due pazienti avevano assunto due alimenti contenenti curcuma, zenzero e tarassaco. In un caso non è stato specificato il nome dell'integratore. La durata d'uso riportata sulle segnalazioni andava da 8 giorni a 8 mesi (mediana 2 mesi).

In questo numero.

Curcuma ed epatiti acute colestatiche.	1
Metotrexato: errori di dosaggio.	2
Elmiron®: rischio di maculopatia pigmentosa.	2
Picato® e tumore cutaneo.	2
Sonidegib: prevenzione del rischio teratogenico.	3
Ondansetron nel primo trimestre di gravidanza.	3
Fingolimod: rischio di malformazioni congenite.	3
Nutrizione parenterale pediatrica: no alla luce.	4

In tutti i casi è stata effettuata la valutazione del nesso di causalità tra l'assunzione dell'integratore a base di curcuma e la reazione epatica. In 17 casi l'associazione è stata ritenuta probabile; in 9 la relazione causale è risultata possibile; un caso è stato definito inclassificabile, in attesa di ulteriori dati.

Alla luce delle reazioni avverse segnalate, si è ritenuto necessario valutare l'eventuale presenza di sostanze estranee alla composizione dei prodotti in questione (contaminanti o sostanze volontariamente aggiunte) e al contempo valutare la composizione del costituente caratterizzante (curcuma). Le ricerche effettuate sui campioni analizzati in ISS hanno dato esito negativo relativamente alla presenza di sostanze volontariamente aggiunte o contaminanti.

La frequenza di nuovi eventi di epatopatia, insieme alla omogeneità delle diagnosi e dei prodotti assunti, hanno evidenziato un segnale di rischio associato all'uso di integratori alimentari a base di curcuma.

Nel luglio scorso il Ministero della Salute ha deciso, sulla base degli approfondimenti effettuati, di "adottare una specifica avvertenza per l'etichettatura degli integratori in questione, volta a sconsigliarne l'uso a soggetti con alterazioni della funzione epato-biliare o con calcolosi delle vie biliari e, in caso di concomitante assunzione di farmaci, ad invitare comunque a sentire il parere del medico".

A partire dal 1 gennaio 2020, pertanto, l'etichetta di tutti gli integratori alimentari contenenti preparati ed estratti di piante del genere Curcuma presenti sul mercato: dovrà necessariamente riportare l'avvertenza in questione; non dovrà più riportare l'indicazione di effetti fisiologici relativi a "funzione epatica", "funzione digestiva" e "funzionalità del sistema digerente".

Focus Farmacovigilanza

<https://www.farmacovigilanza.eu/content/epatiti-acute-colestatiche-associate-prodotti-base-di-curcuma>

Istituto Superiore di Sanità

https://www.epicentro.iss.it/fitosorveglianza/sorv_reaz-avv

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.



Metotrexato: errori di dosaggio potenzialmente fatali.

Metotrexato è autorizzato nell'Unione Europea per due diverse tipologie di indicazioni, ciascuna delle quali con un diverso calendario di dosaggio:

- per il trattamento di patologie tumorali, in cui la frequenza dipende dal regime terapeutico e può richiedere la somministrazione giornaliera di metotrexato;
- per il trattamento di malattie infiammatorie, incluse l'artrite reumatoide, la psoriasi e la malattia di Crohn, che richiedono l'impiego del metotrexato una volta alla settimana.

Nonostante le misure già adottate per prevenire errori di dosaggio, continuano a essere segnalati casi gravi, talvolta fatali, di pazienti, in trattamento per malattie infiammatorie, che hanno assunto metotrexato una volta al giorno anziché una volta alla settimana.

Un'analisi dei dati di sicurezza condotta a livello Europeo ha rilevato che questi errori possono verificarsi in tutte le fasi del trattamento.

Solo i medici con esperienza nell'uso di medicinali contenenti metotrexato devono prescriberli.

Gli operatori sanitari che prescrivono o dispensano metotrexato per malattie infiammatorie devono:

- fornire al paziente/persona che fornisce assistenza le istruzioni di dosaggio complete e chiare sul suo impiego una volta alla settimana;
- verificare attentamente in occasione di ogni nuova prescrizione / somministrazione che il paziente/persona che fornisce assistenza comprenda che il medicinale deve essere usato una volta alla



settimana;

- decidere insieme al paziente/persona che fornisce assistenza in quale giorno della settimana il paziente assumerà metotrexato;
- informare il paziente/persona che fornisce assistenza dei segni di sovradosaggio e istruirlo/a a rivolgersi immediatamente al medico in caso di sospetto sovradosaggio.

Le reazioni avverse sospette e qualsiasi errore terapeutico devono essere segnalati secondo il sistema nazionale di segnalazione spontanea dell'Agenzia Italiana del Farmaco, al Responsabile Locale di Farmacovigilanza o attraverso la piattaforma Vigifarmaco.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847370/2019.11.22_NII_methotrexato.pdf/663115ce-a8dc-5d71-2792-a4a6d700faa5.



Elmiron®: rischio di maculopatia pigmentosa.

Elmiron® (pentosano polisolfato sodico) è indicato per il trattamento della sindrome della vescica dolorosa caratterizzata da glomerulazioni o ulcere di Hunner negli adulti con dolore da moderato a severo, urgenza e frequenza aumentata della minzione.

Casi di maculopatia pigmentosa sono stati descritti nella letteratura in seguito all'uso di polisolfato di pentosano sodico in pazienti con diagnosi di cistite interstiziale, nota anche come sindrome della vescica dolorosa. Nella maggior parte dei casi, ciò è avvenuto in seguito all'uso a lungo termine e a un dosaggio superiore al dosaggio raccomandato di 100 mg per via orale tre volte al giorno.

Il tipo di maculopatia pigmentosa descritta differisce dalle altre forme ed è stata osservata solo con l'uso di Elmiron®.

La patogenesi della maculopatia pigmentosa con il polisolfato di pentosano sodico è tuttora incerta e non è noto se l'interruzione del farmaco possa fermare o modificare il decorso di questo disturbo retinico; tuttavia, a titolo precauzionale, occorre considerare l'interruzione del trattamento nei pazienti interessati.

Data la gravità e la natura potenzialmente irreversibile della maculopatia pigmentosa, tutti i pazienti devono essere sottoposti a regolari esami oculistici, in particolare coloro che assumono polisolfato di pentosano sodico a lungo termine.

I pazienti devono essere avvisati di consultare tempestivamente un medico in caso di alterazioni visive, quali difficoltà di lettura e lentezza nell'adattamento ad ambienti scarsamente illuminati o a luce ridotta.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847370/elmiron-DHPC_IT.pdf/95170fa8-c4d8-c9f6-97fb-f91489c01bb6.



Picato®: cautela se anamnesi positiva di cancro alla pelle.

Picato® (ingenolo mebutato) viene usato per il trattamento della cheratosi attinica negli adulti, quando lo strato esterno della pelle interessata non è ispessito o rialzato.

Durante la valutazione della domanda iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio, si è tenuto conto del potenziale di Picato di indurre il cancro della pelle; nel 2017, a seguito della disponibilità di dati ottenuti con lo studio LP0105-1020 il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Picato® è stato aggiornato per riflettere l'informazione circa un eccesso di tumori benigni della pelle (cheratoacantoma). Inoltre, nei risultati preliminari dello studio di sicurezza a lungo termine LP0041-63, tuttora in corso, si è osservato uno squilibrio nell'incidenza di carcinoma a cellule squamose tra il braccio trattato con ingenolo mebutato e il braccio trattato con imiquimod. Una meta-analisi di quattro studi sul composto correlato ingenolo disoxate ha mostrato un incremento del cancro della pelle a 14 mesi nel gruppo attivo rispetto al veicolo di controllo, quando si è analizzata complessivamente l'incidenza di tutti i tipi di tumori, compresi carcinoma basocellulare, malattia di Bowen e carcinoma a cellule squamose.

Si raccomanda che Picato® sia usato con cautela nei pazienti con anamnesi di cancro cutaneo.

Inoltre, gli operatori sanitari devono consigliare ai pazienti di prestare attenzione all'eventuale sviluppo di lesioni cutanee e di rivolgersi immediatamente al medico nel caso in cui si sviluppino tali lesioni.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847370/IT_DHPC_Picato.pdf/82c810f3-33e7-cf6a-a47f-6aaea5cbbf0.

**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!



Sonidegib: programma per la prevenzione del rischio teratogenico.

Odomzo® (sonidegib) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma basocellulare in stadio localmente avanzato che non sono suscettibili di intervento chirurgico curativo o radioterapia. Gli inibitori della via di segnalazione di Hedgehog si sono dimostrati embriotossici e/o teratogeni in più specie animali e possono provocare gravi malformazioni.

È stato pertanto sviluppato un Programma di Prevenzione della Gravidanza per rafforzare le avvertenze relative al rischio teratogeno previsto di Odomzo® e per offrire consigli sulla contraccezione, i test di gravidanza e altre misure necessarie per ridurre al minimo tale rischio.

Odomzo® può provocare morte embriofetale o gravi malformazioni alla nascita e NON DEVE essere utilizzato durante la gravidanza.

Alle donne in età fertile è richiesto: di effettuare un test di gravidanza nei 7 giorni precedenti il trattamento con Odomzo® e mensilmente per tutta la durata del trattamento; di utilizzare due metodi contraccettivi raccomandati durante la terapia con Odomzo® e per i 20 mesi successivi all'ultima dose, a meno che non si astengano dai rapporti sessuali.

I pazienti di sesso maschile DEVONO usare il preservativo (con spermicida, se disponibile) durante i rapporti sessuali con una donna mentre assumono Odomzo® e per 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Ai medici prescrittori si raccomanda di assicurarsi che TUTTI i pazienti:

- siano adeguatamente informati sugli effetti teratogeni di Odomzo®;
- ricevano l'opuscolo per il paziente che comprende la scheda promemoria per il paziente e il modulo di verifica delle avvertenze;
- compilino e firmino il modulo di verifica delle avvertenze come prova di essere stati informati adeguatamente sul rischio di teratogenicità e sulle misure per ridurre al minimo tale rischio.

La prescrizione iniziale e la dispensazione di Odomzo® devono avvenire entro 7 giorni dalla data di esecuzione di un test di gravidanza negativo. La prescrizione deve essere limitata a 30 giorni di trattamento e per la continuazione della terapia è necessaria una nuova prescrizione.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/DHPC_ODOMZO_15.07.2019.pdf/081b530-35ef-e0e8-605f-76bad4043565.

I materiali educazionali, previsti dalle Good Vigilance Practice (GVP) si configurano come un ulteriore e fondamentale strumento per la minimizzazione del rischio, rientrando a far parte di quella categoria di interventi che si propongono di ridurre la frequenza delle reazioni avverse legate all'utilizzo e/o esposizione al farmaco, di ridurre la gravità con cui queste impattano sui pazienti e/o massimizzare il rapporto rischio/beneficio proprio di tutti i farmaci. La safety del paziente, fine primario delle GVP, sarà quindi strettamente correlata con la creazione di un efficace ed efficiente piano di gestione del rischio.

Ondansetron: rischio esposizione nel primo trimestre di gravidanza.



Ondansetron è un antagonista della serotonina (5HT₃) indicato per il controllo della nausea e del vomito indotti da chemioterapia antitumorale e dalla radioterapia e per la profilassi e il trattamento della nausea e del vomito post-operatori. Ondansetron non è approvato per il trattamento della nausea e del vomito in gravidanza.

Sulla base di dati clinici derivanti da studi epidemiologici, si sospetta che ondansetron possa provocare malformazioni orofacciali se somministrato durante il primo trimestre di gravidanza. In uno studio di coorte comprendente 1,8 milioni di gravidanze, l'uso di ondansetron nel primo trimestre è stato associato ad un aumento del rischio di schisi orali (3 casi aggiuntivi ogni 10.000 donne trattate; rischio relativo corretto pari a 1,24 [IC 95% 1,03-1,48]). Gli studi epidemiologici disponibili sul rischio di malformazioni cardiache mostrano risultati contrastanti. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla tossicità riproduttiva.

Ondansetron non deve essere utilizzato durante il primo trimestre di gravidanza.

I medici devono assicurarsi che tutte le pazienti che presentano le condizioni cliniche per essere trattate con ondansetron siano adeguatamente informate e siano a conoscenza dei rischi potenziali per il feto associati al trattamento con ondansetron durante la gravidanza.

Le donne in età fertile devono prendere in considerazione l'utilizzo di misure contraccettive se trattate con ondansetron.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847370/Zofran_DHPC_IT.pdf/cf65901c-55bc-1323-e558-48a83b2dff5c.

Fingolimod: rischio di malformazioni congenite.



Gilenya® è indicato in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività.

Il recettore modulato da fingolimod è coinvolto nella formazione vascolare durante l'embriogenesi. Sulla base dell'esperienza nell'uomo, i dati post-marketing suggeriscono che l'uso di fingolimod è associato ad un aumento di 2 volte del rischio di malformazioni congenite maggiori quando è somministrato durante la gravidanza rispetto al tasso osservato nella popolazione generale.

Le malformazioni maggiori più frequentemente segnalate sono: malattia cardiaca congenita come difetti del setto atriale e ventricolare, tetralogia di Fallot; anomalie renali; anomalie muscoloscheletriche.

Nel "Pacchetto Informativo per il Medico" che comprende 3 materiali educazionali sono fornite informazioni per facilitare la regolare consulenza alle pazienti sul rischio di tossicità riproduttiva: checklist per il medico; guida per il paziente/genitore/caregiver; promemoria per la paziente specifico per la gravidanza.

Per le donne in età fertile, prima dell'inizio e durante il trattamento assicurarsi che: la paziente sia informata sul rischio di effetti dannosi per il feto associati a fingolimod; un risultato negativo al test di gravidanza sia disponibile prima di iniziare qualsiasi trattamento; misure contraccettive efficaci siano usate durante il trattamento e per 2 mesi dopo l'interruzione di fingolimod, il trattamento con fingolimod sia interrotto 2 mesi prima di pianificare una gravidanza.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847370/DHPC_Gilenya_02.09.2019.pdf/2536b842-ffa9-efd1-8fca-64b808ac8c66.

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

Medicinali per nutrizione parenterale: necessità di protezione dalla luce per ridurre il rischio di effetti indesiderati gravi nei neonati prematuri.



Durante la somministrazione a neonati e bambini al di sotto dei 2 anni di età, i prodotti per nutrizione parenterale contenenti aminoacidi e/o lipidi devono essere protetti dalla luce (contenitori e set di infusione).

La Nutrizione Parenterale (NP) è indicata nei neonati pretermine e a termine quando la nutrizione orale o enterale non è possibile, insufficiente o controindicata.

Studi clinici e di laboratorio hanno mostrato che l'esposizione alla luce dei medicinali per NP causa la formazione di perossidi e altri prodotti di degradazione quantificabili nelle soluzioni sperimentali per NP, negli animali e nei neonati. I prodotti per NP contenenti vitamine e/o lipidi potrebbero essere più sensibili. L'ambiente e la luce ambientale ed in particolare la fototerapia contribuiscono alla formazione di perossidi.

I dati a sostegno dell'effetto causato dall'esposizione alla luce includono studi che mostrano che la formazione di prodotti di fotodegradazione dei medicinali per NP può essere rallentata o prevenuta mediante l'adozione di varie misure di protezione dalla luce. Una meta-analisi condotta su quattro studi clinici randomizzati controllati indica una mortalità ridotta all'età gestazionale di 36 settimane quando vi è la protezione dalla luce (Chessex et al., 2017).

La rilevanza clinica della protezione dalla luce dei medicinali per NP è particolarmente importante nei bambini prematuri con elevate esigenze nutrizionali e con velocità di infusione endovenosa lenta. Si ritiene che diverse condizioni correlate alla prematurità con insufficiente capacità antiossidante siano fattori di rischio per il meccanismo patologico alla base della formazione di perossidi. I neonati molto prematuri sono considerati ad alto rischio di stress ossidativo correlato a molteplici fattori di rischio tra cui ossigenoterapia, sistema immunitario immaturo e risposta infiammatoria con ridotta capacità antiossidante ed esposizione a luce ad alta energia (fototerapia). Mentre i dati sui danni riguardano



principalmente i neonati prematuri, la protezione dalla luce dovrebbe essere adottata come misura precauzionale per questi prodotti anche per i neonati ed i bambini al di sotto dei 2 anni.

La protezione dalla luce dei prodotti per NP, inclusa la copertura dei contenitori e dei set di somministrazione, è raccomandata nelle linee guida sulla NP pediatrica dalla Società Europea di Gastroenterologia Pediatrica, Epatologia e Nutrizione (ESPGHAN) e dalla Società Europea di Nutrizione Clinica e Metabolismo (ESPEN).

Si ricorda che gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare le sospette reazioni avverse da farmaco nei neonati e nei bambini di età inferiore ai 2 anni trattati con prodotti per nutrizione parenterale in conformità con il sistema nazionale di segnalazione spontanea. Le segnalazioni possono essere inviate in formato cartaceo al Responsabile Aziendale di Farmacovigilanza oppure trasmesse online attraverso la piattaforma Vigifarmaco (www.vigifarmaco.it).

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847370/Nutrizione_Parenterale_DHPC_02_09_2019.pdf/6d10adf4-1ca7-1b09-2786-88aa3a0ec85e.

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!