



ASL VC



# FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 2, No. 7, Settembre 2018



## Valproato: rischi nelle ragazze e nelle donne in età fertile.

Già nel 2014 le avvertenze e le restrizioni d'uso di valproato nelle donne e nelle ragazze sono state rafforzate per minimizzare il rischio di malformazioni e di disturbi dello sviluppo in bambini esposti in utero a questo farmaco.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ricorda agli operatori sanitari le nuove importanti controindicazioni, il rafforzamento delle avvertenze e precauzioni d'impiego e le misure di prevenzione dell'esposizione al valproato durante la gravidanza.

Valproato non deve essere usato nelle bambine e nelle donne in età fertile a meno che altri trattamenti si siano dimostrati inefficaci o non tollerati.

I bambini esposti a valproato in utero hanno un rischio maggiore di presentare gravi disturbi dello sviluppo (fino al 30 - 40% dei casi) e malformazioni congenite (approssimativamente nel 10% dei casi).

Per la gravidanza e per le donne in età fertile si applicano le seguenti nuove controindicazioni:

- nell'epilessia:
  - a) valproato è controindicato in gravidanza, salvo il caso in cui non sia possibile un trattamento alternativo adeguato;
  - b) valproato è controindicato nelle donne in età fertile, salvo il caso in cui vengano garantite le condizioni previste dal Programma di prevenzione delle gravidanze (PPG);
- nel disturbo bipolare:
  - a) valproato è controindicato in gravidanza;
  - b) valproato è controindicato nelle donne in età fertile, salvo il caso in cui vengano garantite le condizioni del PPG;

Per le donne in età fertile in terapia con valproato potrebbe rendersi necessaria una rivalutazione clinica del trattamento per stabilire se i requisiti del PPG siano soddisfatti.

Il trattamento con valproato non deve essere cominciato in donne

## Materiale educativo dedicato.

Il materiale educativo è costituito da strumenti concepiti per aiutare gli Operatori Sanitari a gestire e a minimizzare i rischi legati all'uso di valproato nelle ragazze e nelle donne in età fertile o durante la gravidanza e per accertarsi che le pazienti o chi se ne prende cura abbiano ben compreso e accettino i rischi legati a tale terapia:

- una [guida per gli operatori](#) che fornisce informazioni sul rischio teratogeno associato all'uso di valproato in gravidanza;
- una [guida per le pazienti](#) che contiene informazioni importanti in merito ai rischi che derivano dall'assunzione di valproato

In questo numero

Valproato: programma prevenzione gravidanze.	1
Valproato: materiale educativo.	1
Restrizioni per chinolonici e fluorochinolonici.	2
No a rivaroxaban nel TAVI.	2
Rischio errore terapeutico con Lynparza®.	2
Fluoro-chinolonici: restrizioni d'uso.	3
Benzodiazepine: allarme dagli USA.	3
Attenzione ai decongestionanti nasali.	3
INTERCheck WEB per gestire le interazioni.	4

fertili in assenza di un test di gravidanza con risultato negativo (test di gravidanza plasmatico), confermato da un operatore sanitario, per escludere un uso in gravidanza non voluto; le donne in età fertile a cui viene prescritto valproato devono usare un efficace metodo contraccettivo, senza interruzione, per tutta la durata della terapia.

Il medico prescrittore deve assicurare, tra i vari elementi previsti dal PPG, che sia stata valutata la situazione personale per ogni caso, che la paziente sia stata coinvolta nella discussione, che la paziente sia stata responsabilizzata, che le siano state presentate le diverse opzioni terapeutiche. Deve assicurarsi che la paziente abbia compreso i rischi e le misure necessarie alla loro minimizzazione, che abbia confermato di aver compreso i rischi e le conseguenti necessarie precauzioni attraverso la sottoscrizione del "Modulo annuale di accettazione del rischio", che deve essere compilato durante la visita annuale con lo specialista.

Il farmacista deve garantire che la "Carta per la paziente" sia consegnata ad ogni dispensazione di valproato, che le pazienti ne comprendano il contenuto e che il messaggio sulla sicurezza sia rafforzato, incluso il concetto che è necessaria una contraccezione efficace.

Nota Informativa Importante:

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Valproato\\_DHPC\\_o8.o8.2018.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Valproato_DHPC_o8.o8.2018.pdf)

durante la gravidanza e che deve essere consegnata alla paziente al momento della prescrizione;

- una [carta per la paziente](#) riassuntiva delle cose da sapere, anch'essa da consegnare alla paziente;
- un [modulo annuale di accettazione del rischio](#) da leggere, completare e firmare nel corso della visita con lo specialista; tale modulo dovrà essere impiegato al momento dell'inizio della terapia e nel corso dell'annuale revisione della terapia.

I documenti possono essere scaricati seguendo i link indicati.

*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.*



## Restrizioni d'uso per gli antibiotici chinolonici e fluorochinolonici.

Il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) di EMA, ha raccomandato alcune restrizioni dell'uso di antibiotici chinolonici e fluorochinolonici (somministrati per bocca, per iniezione o per via inalatoria) a seguito di una revisione degli effetti indesiderati riportati con questi medicinali.

Molto raramente, i pazienti trattati con fluorochinoloni e chinoloni, hanno subito effetti indesiderati di lunga durata e invalidanti, la maggior parte dei quali interessavano principalmente muscoli, tendini, ossa e sistema nervoso.

In seguito alla valutazione di questi effetti indesiderati, il PRAC ha raccomandato di ritirare dal commercio alcuni farmaci, compresi tutti quelli che contengono un antibiotico chinolonico; questo perché sono autorizzati solo per infezioni che non devono essere più trattate con questa classe di antibiotici.

Il PRAC ha raccomandato che i restanti antibiotici fluorochinolonici debbano:

- non essere usati per trattare infezioni non gravi o che potrebbero migliorare senza trattamento (come infezioni alla gola);
- per prevenire la diarrea del viaggiatore o le infezioni ricorrenti del tratto urinario inferiore (infezioni delle urine che non si estendono oltre la vescica);
- per trattare pazienti che hanno avuto in precedenza gravi effetti collaterali con un antibiotico fluorochinolonico o chinolonico;
- per il trattamento di infezioni lievi o moderatamente gravi a meno che altri medicinali antibatterici comunemente



raccomandati per queste infezioni non possano essere usati;

- essere usati con cautela specialmente per gli anziani, per i pazienti con problemi renali, per i pazienti che hanno avuto un trapianto di organo o quelli che sono stati trattati con un corticosteroide sistemico – questi pazienti sono a più alto rischio di danno ai tendini causati da antibiotici fluorochinolonici e chinolonici.

Si raccomanda agli operatori sanitari di avvisare i pazienti di interrompere il trattamento con un antibiotico fluorochinolonico al primo segno di un effetto collaterale che coinvolga muscoli, tendini o ossa, oppure interessi il sistema nervoso.

Approfondimento:

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT\\_FluoroquinolonesQuinolones\\_05.10.2018.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_FluoroquinolonesQuinolones_05.10.2018.pdf)

[https://www.ema.europa.eu/documents/report/summary-ema-public-hearing-quinolone-fluoroquinolone-antibiotics\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/report/summary-ema-public-hearing-quinolone-fluoroquinolone-antibiotics_it.pdf)



## No al rivaroxaban nell'impianto valvolare aortico transcateretere.

Uno studio clinico di fase III, 17938 (GALILEO), in pazienti sottoposti a impianto valvolare aortico transcateretere (TAVI), è stato interrotto prematuramente sulla base di risultati preliminari che mostrano un aumento della mortalità per tutte le cause, di eventi tromboembolici e di sanguinamento nei pazienti trattati con rivaroxaban + ASA (vs. *clopidogrel* + ASA).

Nell'agosto 2018, il Comitato indipendente per il monitoraggio della sicurezza dei dati (Data Safety Monitoring Board, DSMB) ha raccomandato di interrompere lo studio, poiché un'analisi preliminare dei dati disponibili ha evidenziato tra i due gruppi in studio uno sbilanciamento nella mortalità per tutte le cause, negli eventi tromboembolici e di sanguinamento. Le incidenze nel braccio rivaroxaban (826 pazienti) e in quello con gli antiaggreganti (818 pazienti), erano rispettivamente dell'11,4% versus l'8,8% per morte o primi eventi tromboembolici, 6,8% versus 3,3% per morte per tutte le cause, 4,2% versus 2,4% per eventi di sanguinamento primari. Questi risultati sono preliminari e si basano su una raccolta di dati ancora incompleta.

Rivaroxaban non è approvato per la trombopprofilassi nei pazienti con protesi valvolari cardiache, compresi i pazienti sottoposti a TAVI, e non deve essere impiegato in tali pazienti.

Il trattamento con rivaroxaban nei pazienti sottoposti a TAVI deve essere interrotto e sostituito con la terapia standard.

Nota Informativa Importante:

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/DHPC\\_Xarelto\\_03.10.2018.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/DHPC_Xarelto_03.10.2018.pdf)



## Lynparza® (olaparib): rischio di errore terapeutico.

La formulazione in compresse di Lynparza® è indicata come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale di alto grado, di carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primitivo, che sono in risposta (completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino.

La formulazione in capsule di Lynparza® è indicata come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primitivo, BRCA-mutato (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), che sono in risposta (completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino.

La posologia per le compresse e le capsule è differente e le due formulazioni non devono essere sostituite sulla base del milligrammo per milligrammo. C'è il rischio di sovradosaggio e, quindi, di incremento di reazioni avverse se la posologia delle capsule è utilizzata per le compresse o rischio di mancanza di efficacia se la posologia delle compresse è utilizzata per le capsule.

Per evitare errori terapeutici, i medici prescrittori devono specificare formulazione e dosaggio di Lynparza® in ogni prescrizione e il farmacista deve assicurarsi che la corretta formulazione ed il giusto dosaggio siano dispensati alle pazienti.

Nota Informativa Importante:

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Lynparza\\_DHPC.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Lynparza_DHPC.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!**

## Riso rosso fermentato: ancora dubbi sulla sicurezza.



L'Agenzia per la sicurezza alimentare EFSA si è nuovamente espressa sulla monacolina K del riso rosso fermentato, sollevando dubbi sul suo profilo di sicurezza. Sulla base dei dati disponibili, non è possibile individuare un dosaggio giornaliero di monacolina K da riso rosso fermentato scevro da problemi per la salute pubblica generale e di sottogruppi di soggetti più vulnerabili – donne in gravidanza, allattamento e neonati.

La rivalutazione da parte dell'EFSA, sollecitata dalla Commissione Europea, si è basata sull'analisi della letteratura scientifica disponibile fino a maggio 2018, delle monografie e dei report di valutazione del rischio, prodotti da parte delle autorità, nazionali e internazionali, e basati sulla segnalazione e registrazione di eventi avversi in soggetti che avevano assunto o stavano assumendo integratori a base di monacolina K del riso rosso fermentato.

Sulla base delle informazioni disponibili, il gruppo di esperti scientifici ha concluso che l'assunzione di monocoline da riso rosso fermentato, tramite integratori alimentari, potrebbe portare a un'esposizione stimata alla monacolina K entro il range delle dosi

terapeutiche di lovastatina.

Dall'analisi è emerso un profilo di sicurezza e tollerabilità per la monacolina K caratterizzato da eventi avversi principalmente a carico del tessuto muscoloscheletrico e connettivale (29,9-37,2% di cui 1-5% rabdomiolisi), del fegato (9-32%), del sistema nervoso (12,8-26,9%), del tratto gastrointestinale (12-23,1%) e del tessuto cutaneo e sottocutaneo (8-17,3%).

Il profilo di sicurezza e tollerabilità della monacolina K è risultato sovrapponibile a quello di lovastatina.

Il gruppo di esperti scientifici ha ritenuto che le informazioni disponibili sugli effetti avversi riportati negli esseri umani siano state sufficienti a concludere che le monocoline di riso rosso fermentato utilizzate come integratori alimentari presentavano importanti problemi di sicurezza al livello di utilizzo di 10 mg / die.

Gli eventi avversi con monacolina K sono stati osservati anche con il dosaggio minimo efficace pari a 3 mg/die, assunto per un periodo variabile e compreso tra 2 settimane 1 anno.



*Uno studio condotto da Francesca Menniti-Ippolito dell'Istituto Superiore di Sanità e pubblicato nel 2017 sul British Journal of Clinical Pharmacology, aveva rilevato decine di casi di reazioni avverse, anche gravi, attribuibili agli integratori a base di riso rosso fermentato.*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5346868/>

Approfondimento: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2018.5368>.

## Benzodiazepine: allarme dagli USA.



Spesso il loro uso inizia per calmare l'ansia, migliorare il sonno o alleviare la depressione, con tutta la buona intenzione di interrompere non appena la situazione migliora. Ma in un caso su 4 gli anziani ai quali vengono prescritti sedativi noti come benzodiazepine non smettono di assumerli.

E questo nonostante non siano mancati negli anni gli appelli ad evitare l'uso di questi farmaci, soprattutto negli anziani, per l'aumentato rischio di cadute e di fratture oltre agli altri effetti collaterali che emergono con un uso cronico.

Gli autori dello studio hanno analizzato una popolazione a basso reddito dello stato della Pennsylvania e dai risultati acquisiti ritengono che ci sia urgente necessità di mettere in campo dei programmi educativi, per i medici non specialisti e per il pubblico, circa i rischi associati con l'impiego di questi farmaci.

Su 576 adulti che avevano ricevuto la loro prima prescrizione di benzodiazepine tra il 2008 e il 2016, ben 152 di loro era ancora in terapia con questi farmaci a distanza di un anno (l'analisi ha preso in considerazione solo le prescrizioni non psichiatriche di questi farmaci).

Molti degli utilizzatori di benzodiazepine a lungo termine non avevano ricevuto questa prescrizione per un problema di sindrome ansioso-depressiva; al contrario, molti di loro lamentavano dei disturbi del sonno, nonostante questa categoria di farmaci non sia indicata nel lungo periodo per questa tipologia di disturbi, anche perché, paradossalmente, nel lungo termine possono addirittura peggiorare la qualità del sonno stesso.

Approfondimento: Gerlach LB et al. JAMA Intern Med. Published online September 10, 2018. doi:10.1001/jamainternmed.2018.2413

## Attenzione ai decongestionanti nasali.



Il raffreddore comune è autolimitante e i sintomi di solito scompaiono entro 7-10 giorni; è necessario spiegare ai pazienti che non ci sono "pallottole magiche" per alleviare i loro sintomi e che pochissimi trattamenti OTC sono supportati da prove. Queste sono le conclusioni di uno studio pubblicato sul BMJ e realizzato dalla University of Queensland e dall'Università di Ghent.

Per gli adulti con sintomi nasali fastidiosi, decongestionanti nasali (DN) e antistaminici in monoterapia o in combinazione sono la scelta migliore. Tuttavia, l'effetto è ridotto e sebbene gli eventi avversi siano generalmente lievi, alcuni – sonnolenza, mal di testa o disturbi allo stomaco – possono essere fastidiosi. Si deve consigliare ai pazienti di utilizzare DN per un massimo di 3-7 giorni; l'uso a lungo termine, invece, può portare a una congestione nasale cronica che sarebbe poi più difficile da trattare. Paracetamolo e farmaci antinfiammatori non sembrano migliorare la congestione nasale o il naso che cola.

Non si raccomandano DN o formulazioni contenenti antistaminico nei bambini sotto i 6 anni e si raccomanda cautela tra 6 e 12 anni. Non ci sono prove che questi prodotti riescano ad alleviare i sintomi nasali e possono causare effetti avversi come sonnolenza o disturbi gastrointestinali. Gravi danni – convulsioni, battito cardiaco accelerato e morte – sono stati collegati all'uso di DN nei bambini molto piccoli (<2 anni). Se i genitori sono preoccupati per il loro bambino, le irrigazioni o le gocce nasali saline possono essere utilizzate in sicurezza, ma questo potrebbe non dare il sollievo desiderato.

Approfondimento: BMJ 2018;363:k3786 doi: 10.1136/bmj.k3786.

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

## Interazioni tra farmaci in geriatria. Uno strumento gestionale.

InterCheck è uno strumento realizzato da un team dell'IRCCS Istituto di ricerche farmacologiche "Mario Negri" con l'obiettivo di migliorare l'appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano in politerapia farmacologica, attraverso un approccio di valutazione delle terapie che tiene in considerazione diversi aspetti della farmacologia geriatrica.

La maggior parte delle reazioni avverse gravi ai farmaci, che portano a ospedalizzazione o a visite al pronto soccorso, si manifestano nella popolazione anziana, dai 65 anni in poi. Tra i fattori di rischio vi è la politerapia, che si associa a un aumentato rischio di effetti collaterali, a interazioni gravi tra i farmaci e anche a un basso livello di aderenza alle terapie, soprattutto se si considera come non sia infrequente per un paziente anziano assumere una dozzina di farmaci, ognuno di essi con posologia diversa. I dati italiani dicono che il 55% della popolazione anziana prende tra 5 e 9 farmaci cronicamente e il 14% ne prende oltre 10 in maniera cronica.

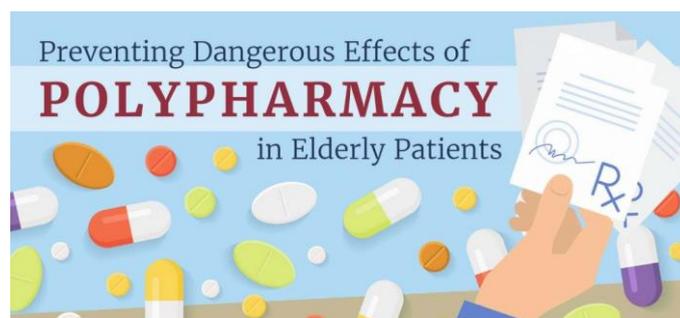
Per ridurre il peso della politerapia negli anziani, il suggerimento della letteratura scientifica a riguardo è quello di orientarsi verso un approccio paziente-specifico, che valuti caso per caso e conduca di tanto in tanto a una revisione delle terapie farmacologiche in atto, per capire se ci sia qualche prescrizione che, con il passare del tempo, sia diventata non più necessaria.

Un altro aspetto da considerare in fase di nuove prescrizioni è quello di eseguire un controllo per valutare il rischio di interazioni gravi con la terapia già in atto. Ci sono poi farmaci più o meno adatti alla popolazione anziana: la letteratura identifica dei farmaci che non si dovrebbero prescrivere oltre i 65 anni, perché hanno un profilo di rischio decisamente sfavorevole e c'è sempre un'alternativa più sicura (Criteri di Beers).

Per aiutare il medico a gestire questa complessa mole di informazioni è stato ideato il servizio INTERCheck, con l'obiettivo di migliorare l'appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano attraverso un approccio di valutazione delle terapie che tiene in

considerazione diversi aspetti della farmacologia geriatrica.

Lo strumento permette di valutare per un singolo paziente le interazioni tra farmaci attraverso il database delle interazioni realizzato ed aggiornato dall'IRCCS Mario Negri; individuare i farmaci potenzialmente inappropriati nell'anziano secondo differenti criteri della letteratura scientifica (Beers; START/STOPP); fare una valutazione del carico anticolinergico (Anticholinergic Cognitive Burden scale) e identificare i pazienti a maggior rischio di effetti indesiderati da farmaco grazie al GerontoNet ADR Risk Score; verificare il dosaggio dei farmaci in soggetti con alterata funzionalità renale; individuare le modalità di sospensione dei farmaci che necessitano di riduzione graduale delle dosi.



INTERCheck WEB è fornito gratuitamente dall'Istituto Mario Negri a tutti gli operatori sanitari coinvolti nella gestione del farmaco (medici, farmacisti e infermieri) che ne richiedono l'utilizzo. Per procedere all'iscrizione è necessario inviare una mail a [intercheckweb@marionegri.it](mailto:intercheckweb@marionegri.it) indicando il proprio nominativo, la professione svolta e il centro di appartenenza.

Approfondimento: [INTERCheckWEB – IRCCS Mario Negri](https://clinicalweb.marionegri.it/intercheckweb/)  
<https://clinicalweb.marionegri.it/intercheckweb/>.

**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](mailto: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!**