



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 2, No. 8, Ottobre 2018.



Retinoidi: teratogenicità e disturbi neuropsichiatrici.

I medicinali contenenti retinoidi sono disponibili in forme orali e topiche e sono ampiamente utilizzati per trattare varie forme di acne, eczema cronico grave delle mani che non risponde ai corticosteroidi, forme gravi di psoriasi e disturbi della cheratinizzazione. La tretinoina può anche essere usata per il trattamento della leucemia promielocitica, e il bexarotene è utilizzato nel trattamento delle manifestazioni cutanee dello stadio avanzato del linfoma cutaneo a cellule T.

A seguito di una recente revisione approfondita di tutti i dati pertinenti, sono state rafforzate le avvertenze sulla teratogenicità ed i disturbi neuropsichiatrici riportati con questi medicinali destinate ai pazienti ed agli operatori sanitari.

I retinoidi orali (acitretina, alitretinoina, bexarotene, isotretinoina e tretinoina) sono altamente teratogeni. Pertanto, l'uso di acitretina, alitretinoina e isotretinoina in donne potenzialmente fertili deve essere conforme alle condizioni previste dal Programma di Prevenzione della Gravidanza (PPP). Per il bexarotene e la tretinoina orale, alla luce delle rispettive indicazioni oncologiche che richiedono cure specialistiche in ambito ospedaliero e della popolazione a cui sono destinati, si ritiene che le attuali misure siano appropriate, per cui non è necessaria l'implementazione di un PPP.

Il PPP per i retinoidi orali (*senza indicazione oncologica*) è stato aggiornato e armonizzato allo scopo di fornire informazioni chiare e concise sia agli operatori sanitari sia ai pazienti. Ogni utilizzo di acitretina, alitretinoina e isotretinoina in pazienti femmine a rischio di gravidanza deve essere in conformità al PPP.

Le condizioni del PPP richiedono che i prescrittori informino le pazienti sui seguenti elementi e si accertino che ciascuna paziente li abbia ben compresi:

- i retinoidi orali mettono a rischio il feto e non devono essere assunti durante la gravidanza;
- la paziente deve usare un metodo contraccettivo efficace senza interruzione per almeno un mese prima di iniziare la terapia, durante tutto il trattamento e per un mese (per 3 anni per l'acitretina) dopo l'interruzione del trattamento;
- la paziente comprende la necessità e accetta di sottoporsi a controlli regolari e a un test di gravidanza prima del trattamento, preferibilmente su base mensile durante il trattamento e un mese dopo aver interrotto il trattamento (intervalli di 1-3 mesi per 3 anni dopo aver interrotto il trattamento con acitretina);
- la paziente deve interrompere immediatamente l'assunzione di

In questo numero.

Retinoidi: teratogenicità e disturbi neurologici.	1
Idroclorotiazide e tumori cutanei non-melanoma.	2
Fluorochinoloni: aneurisma e dissezione aortica.	2
Sildenafil vietato nella IUGR.	2
Vaccinazione antinfluenzale: segnalare le ADR.	3
Antibiotico-resistenza in Europa.	3
Farmaci antifumo: sicurezza cardiovascolare.	3
Interazioni erbe-farmaci: quali rischi?	4

acitretina, alitretinoina o isotretinoina e consultare un medico urgentemente se rimane incinta o se pensa di esserlo.

La revisione ha anche valutato i dati disponibili sulla sicurezza dei retinoidi topici (adapalene, alitretinoina, isotretinoina, tazarotene e tretinoina) durante la gravidanza. I dati mostrano che l'esposizione sistemica a seguito di applicazione topica non è significativa ed è improbabile che questi prodotti possano provocare effetti avversi sul feto. Tuttavia, è anche noto che gli esseri umani sono tra le specie più sensibili alla tossicità da retinoidi. Per tali motivi, si ritiene che un approccio precauzionale sia consigliabile e che l'uso di retinoidi topici debba essere controindicato durante la gravidanza e in donne che pianifichino una gravidanza.

Depressione, aggravamento della depressione, ansia e alterazioni dell'umore sono stati riportati in pazienti trattati con retinoidi orali. Le evidenze disponibili dalla letteratura pubblicata e dalle singole segnalazioni di eventi avversi mostrano risultati discordanti e gli studi pubblicati presentano delle limitazioni. Pertanto, non è stato possibile identificare con chiarezza un incremento del rischio di disturbi psichiatrici nelle persone che assumono retinoidi orali rispetto a quelle che non li assumono.

Inoltre, è noto che pazienti con disturbi gravi della pelle abbiano già di per sé un aumentato rischio di disturbi psichiatrici. Si raccomanda che i pazienti che assumono retinoidi orali siano allertati della possibilità di soffrire di cambiamenti d'umore e del comportamento e che devono parlarne con il proprio medico, se questo avviene. I pazienti che mostrino segni di depressione devono essere indirizzati ad un trattamento appropriato, se necessario. Si deve prestare particolare attenzione ai pazienti trattati con retinoidi orali con anamnesi di depressione e tutti i pazienti devono essere monitorati per i segni di depressione.

Nota Informativa Importante:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Retinoids_DHPC_03.09.2018.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.



Idroclorotiazide e rischio di tumori cutanei non-melanoma.

I medicinali contenenti idroclorotiazide (HCTZ) sono ampiamente utilizzati per il trattamento dell'ipertensione, così come dell'edema cardiaco, epatico e nefrogeno o come terapia dell'insufficienza cardiaca cronica.

Due recenti studi farmaco-epidemiologici condotti su fonti di dati nazionali danesi hanno mostrato un'associazione cumulativa dose-dipendente tra HCTZ e TCNM (carcinoma a cellule basali, carcinoma a cellule squamose). L'attività fotosensibilizzante di HCTZ potrebbe agire come possibile meccanismo di sviluppo di TCNM.

Uno studio ha riguardato una popolazione di 71.533 casi di carcinoma a cellule basali (BCC) e di 8.629 casi di carcinoma a cellule squamose (SCC) confrontati rispettivamente con popolazioni di 1.430.833 e 172.462 controlli. L'uso elevato di HCTZ (≥ 50.000 mg dose cumulativa) è stato associato ad un odds ratio (OR) aggiustato di 1,29 (intervallo di confidenza (IC) 95%: 1,23-1,35) per BCC e di 3,98 (IC 95%: 3,68-4,31) per SCC. È stata osservata una relazione dose-risposta cumulativa sia per BCC che per SCC.

Un altro studio ha evidenziato una possibile associazione tra cancro del labbro (SCC) ed esposizione a HCTZ: 633 casi di cancro del labbro (SCC) sono stati posti a confronto con 63.067 controlli, utilizzando una strategia di campionamento in funzione del rischio. Per gli utilizzatori cronici è stata dimostrata una relazione dose-risposta cumulativa con OR aggiustato di 2,1 (IC 95%: 1,7-2,6) che aumentava fino a OR 3,9 (3,0-4,9) per pazienti che ne fanno uso elevato (~ 25.000 mg) e OR 7,7 (5,7-10,5) per la dose cumulativa più alta (~ 100.000 mg).



Il TCNM è un evento raro. I tassi di incidenza dipendono fortemente dai fenotipi cutanei e da altri fattori che portano a diversi rischi di base e tassi di incidenza diversi nei vari Paesi. I tassi di incidenza stimati variano tra le diverse regioni in Europa e sono previsti tassi da 1 a 34 casi ogni 100.000 abitanti/anno per SCC e da 30 a 150 ogni 100.000 abitanti/anno per BCC.

Sulla base dei risultati dei due studi epidemiologici danesi, questo rischio potrebbe aumentare da circa 4 a 7,7 volte per SCC e 1,3 volte per BCC, a seconda della dose cumulativa di HCTZ.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII_Idroclorotiazide_17.10.2018.pdf

Pedersen et al., Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:673-81.

Pottgard A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD, Friis S. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med* 2017; 282: 322-31.



Fluoroquinoloni: rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta.

I fluoroquinoloni sono antibiotici approvati nell'Unione Europea per il trattamento di numerose infezioni batteriche, alcune delle quali potenzialmente letali.

Dati provenienti da studi epidemiologici e non-clinici indicano un aumento del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta di circa 2 volte in pazienti che assumono fluoroquinoloni sistemici rispetto ai pazienti che non assumono antibiotici o assumono antibiotici di altre classi (amoxicillina); le persone anziane rappresentano la categoria a più alto rischio. Uno studio non-clinico in un modello murino riporta che ciprofloxacina aumenta la suscettibilità alla dissezione e alla rottura aortica.

Questo risultato consiste probabilmente in un effetto di classe simile al danno sul tessuto tendineo e al conseguente aumento di disordini tendinei provocati dai fluoroquinoloni.

L'aneurisma e la dissezione dell'aorta sono eventi rari, che si verificano con un'incidenza di circa 3-30 su 100.000 persone all'anno.

I fattori che aumentano il rischio includono: storia familiare di aneurisma, pre-esistente aneurisma aortico o dissezione aortica, sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos di tipo vascolare, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, malattia di Behçet, ipertensione e aterosclerosi.

I pazienti devono essere allertati su questo rischio e devono chiedere immediatamente assistenza medica in caso di necessità.

Nota Informativa Importante:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Fluoroquinolones-DHPC_23.10.2018.pdf



Sildenafil: no nella restrizione della crescita intrauterina.

Sildenafil è il principio attivo dei medicinali Revatio®, Viagra® e dei relativi medicinali generici. Revatio® è approvato per il trattamento dei pazienti adulti e dei pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 17 anni con ipertensione arteriosa polmonare (PAH); l'uso in gravidanza non è raccomandato e deve essere usato solo se strettamente necessario in donne gravide per il trattamento della PAH. Viagra® e i medicinali generici sono indicati nella disfunzione erettile nell'uomo; non sono indicati nelle donne.

Nello studio olandese STRIDER (Sildenafil TheRapy In Dismal prognosis Early-onset intrauterine growth Restriction) donne in stato di gravidanza sono state randomizzate a ricevere sildenafil o placebo. Sildenafil è stato somministrato ad una dose di 25 mg per tre volte al giorno a donne gravide per il trattamento della restrizione della crescita (fetale) intrauterina grave (IUGR).

Lo studio è stato interrotto in anticipo per motivi di sicurezza gravi in quanto l'uso di sildenafil nella IUGR può causare danno al neonato. Le analisi intermedie dello studio hanno evidenziato una

differenza nell'incidenza di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN) [sildenafil 17/64 (26,6%), placebo 3/58 (5,2%)] e di decesso dei neonati prima della nascita [sildenafil 19/71 (26,8%), placebo 9/63 (14,3%)] tra i due bracci di trattamento. I dettagli delle analisi intermedie non sono ancora disponibili e si resta in attesa delle analisi del consorzio STRIDER.

Nota Informativa Importante:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Sildenafil_NII_11.10.2018.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!

Vaccinazione antinfluenzale: segnalare le sospette reazioni avverse.

Nell'ambito della campagna annuale di vaccinazione antinfluenzale è utile ricordare alcuni elementi importati connessi alle eventuali reazioni indesiderate che possono essere correlate alla somministrazione di vaccino antinfluenzale e alla necessità della loro tempestiva segnalazione.

I vaccini antinfluenzali contengono solo virus inattivati o parti di questi, pertanto non possono essere responsabili di infezioni da virus influenzali. Le persone vaccinate dovrebbero essere informate sul fatto che, particolarmente nella stagione fredda, infezioni respiratorie e sindromi con sintomatologie simili a quelle dell'influenza possono essere provocate da molteplici altri agenti batterici e virali, nei cui confronti il vaccino antinfluenzale non può avere alcuna efficacia protettiva.

Gli effetti collaterali comuni dopo somministrazione di vaccino antinfluenzale consistono in reazioni locali, quali dolore, eritema, gonfiore nel sito di iniezione.

Le reazioni sistemiche comuni includono malessere generale, febbre, mialgie, con esordio da 6 a 12 ore dalla somministrazione della vaccinazione e della durata di 1 o 2 giorni.

Sono stati riferiti, in correlazione temporale con la vaccinazione antinfluenzale, eventi rari quali trombocitopenia, nevralgie, parestesie, disordini neurologici e reazioni allergiche gravi. La correlazione causale tra la somministrazione di vaccino antinfluenzale e tali eventi avversi non è stata dimostrata.

Nell'ambito della valutazione continua della sicurezza dei farmaci e dei vaccini, si sottolinea l'importanza della segnalazione tempestiva al sistema di farmacovigilanza dell'AIFA, attraverso i Responsabili di Farmacovigilanza delle ASL di riferimento, di eventuali reazioni avverse (ADR) osservate in soggetti vaccinati.

Si raccomanda agli Operatori Sanitari non solo di segnalare le ADR di cui vengono a conoscenza ma anche di informare i pazienti che si sottopongono a vaccinazione della possibilità di partecipare attivamente alla valutazione della sicurezza dei vaccini segnalando, al medico o al farmacista oppure anche direttamente, le sospette ADR a cui sono andati incontro, mediante compilazione delle apposite schede o attraverso la piattaforma web www.vigifarmaco.it.



Le schede di segnalazione cartacee possono essere reperite sul sito web dell'ASL VC, nella pagina dedicata alla farmacovigilanza.

Nella stessa pagina sono disponibili le modalità di segnalazione, così come numerose altre risorse dedicate alla farmacovigilanza.

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

L'impatto della resistenza agli antibiotici in Europa.



Un recente lavoro pubblicato su The Lancet Infectious Diseases colma il gap di conoscenze sul tema dell'antibiotico resistenza in Europa e, per la prima volta, utilizza i DALYs per esprimere l'impatto del fenomeno. Il DALY (Disability Adjusted Life Years) è un indicatore che stima la somma degli anni di vita persi per mortalità prematura - Years of Life Lost - e degli anni di vita vissuti in condizioni di salute non ottimale o di disabilità - Years of Life lived with Disability.

È stato stimato che nel 2015, nei Paesi dell'Unione europea (Ue) e dello Spazio economico europeo (See) si siano verificati 671.689 casi di infezioni antibiotico-resistenti, a cui sono attribuibili 33.110 decessi e 874.541 DALYs. Stime che corrispondono a un'incidenza di 131 casi di infezione antibiotico-resistente per 100 mila abitanti, a 6,44 decessi per 100 mila abitanti e a 170 DALYs per 100 mila abitanti. Dall'indagine emerge inoltre che le infezioni resistenti agli antibiotici sono diffuse in tutte le fasce di popolazione, colpendo in particolare i bambini sotto l'anno mentre negli adulti il "peso" di questa situazione aumenta con l'avanzare dell'età suggerendo che l'invecchiamento della popolazione residente in Ue e See possa portare a un aumento del "peso" di queste patologie.

Sebbene le stime sul peso delle infezioni batteriche resistenti mettano al primo posto Italia e Grecia, nel nostro Paese si è verificato un terzo di tutti i decessi correlati all'antibiotico resistenza (10 mila morti). Stime elaborate sulla base dei dati forniti dalla sorveglianza dell'antibioticoresistenza dell'Istituto Superiore di Sanità.

Approfondimento: Lancet Infect Dis. 2018 Nov 5. pii: S1473-3099(18)30605-4. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4.

La sicurezza cardiovascolare dei farmaci antifumo.



Uno studio clinico internazionale (Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study) stabilisce che i farmaci utilizzati per la cessazione del fumo (vareniclina, bupropione, sostituti nicotinici) hanno un profilo di sicurezza cardiovascolare favorevole.

È stato condotto in 140 centri nel mondo, con disegno in triplo cieco, randomizzato e controllato con placebo e con farmaco attivo. Vi hanno partecipato 8.058 fumatori (età media 46,5 anni, 44,1% donne) volenterosi di tentare la cessazione, che sono stati trattati con vareniclina, 1 mg 2 volte al giorno (n=2.106), bupropione, 150 mg 2 volte al giorno (n=2.006) sostituti nicotinici come cerotto, 21 mg al giorno con riduzione graduale (farmaco attivo di controllo, n=2.022) e placebo (n=2.014) per 12 settimane e poi seguiti per altre 12 settimane. Inoltre, un sottogruppo di 4.595 partecipanti ha accettato di essere arruolato in un'estensione dello studio che prevedeva un ulteriore follow up di 28 settimane.

Globalmente è stata bassa sia l'incidenza di un evento cardiovascolare maggiore (esito combinato di morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale <0,5%) sia di eventi cardiovascolari (esito combinato di un evento cardiovascolare maggiore e di insorgenza o peggioramento di una vasculopatia periferica con necessità di intervento, intervento di rivascolarizzazione coronarica, ricovero per angina instabile <0,8%).

Con i farmaci attivi, non si sono osservate differenze significative nel tempo all'insorgenza dell'esito rispetto al placebo.

La cessazione del fumo è di per sé un vantaggio per il cuore; il supporto farmacologico non modifica l'entità del beneficio.

Approfondimento: JAMA Intern Med. 2018 May 1;178(5):622-31.

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

Farmaci e prodotti di origine naturale: quali rischi?

Contrariamente a quanto si possa pensare [e che, a volte, si vuole fare pensare], qualsiasi rimedio erboristico che contenga sostanze farmacologicamente attive è da considerarsi un farmaco a tutti gli effetti, con tutto ciò che tale definizione implica in termini di efficacia e di sicurezza.

Tale ultimo aspetto diventa ancora più preoccupante nel momento in cui tali composti rispetto ai farmaci convenzionali, non vengono sottoposti con lo stesso rigore scientifico a prove di efficacia e sicurezza. Oltre che essere responsabili di potenziali effetti collaterali, possono interagire con farmaci di sintesi potenziandone o riducendone gli effetti previsti.

Pazienti che assumono prodotti erboristici contenenti Ginkgo Biloba, Panax Ginseng, Iperico, Té verde e molti altri, in grado di interferire con le proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche di differenti farmaci, rischiano di andare incontro a reazioni avverse da interazione farmacologica di diversa gravità, spesso misconosciute.

Ormai da qualche anno è nota ad esempio la capacità dell'iperico di indurre l'attività del citocromo P450-3A4, un enzima importantissimo nella metabolizzazione di numerosi farmaci a livello epatico; sono stati segnalati casi di rigetto da trapianto dovuti all'associazione iperico-ciclosporina o di gravidanze indesiderate provocate dalla combinazione dell'erba con un contraccettivo orale. L'iperico può anche interagire con alcuni antidepressivi, determinando un effetto additivo che può provocare la comparsa di eventi avversi associati ad un sovradosaggio del farmaco; in letteratura sono descritti diversi casi clinici di questo tipo in cui l'iperico, utilizzato assieme a paroxetina, nefazodone e sertralina, ha provocato nausea, vomito, sudorazione profusa, mioclono, iperreflessia, incoordinazione, ed altri sintomi riconducibili alla "sindrome serotoninergica", una patologia potenzialmente fatale.

Il ginkgo biloba, avendo la capacità di interferire con la funzionalità piastrinica, può causare un effetto additivo con gli anticoagulanti come la warfarina e con i farmaci antiaggreganti piastrinici quali

l'aspirina; tali associazioni possono provocare emorragie anche gravi, e vanno pertanto sempre evitate.

Anche la liquirizia può determinare importanti interazioni, con effetti che potrebbero essere particolarmente gravi in soggetti che assumono digossina, a causa della capacità della pianta di ridurre i livelli di potassio nel sangue ed in tal modo potenziare la tossicità della digossina, che si manifesta con nausea, alterazioni visive e gravi aritmie cardiache.

Più subdoli e certamente meno studiati sono ad esempio i rischi di interazioni tra gli anestetici (ed altri farmaci utilizzati negli interventi chirurgici) e le erbe assunte nel periodo preoperatorio. In particolare, il ginseng, il ginkgo biloba e l'aglio potrebbero



umentare il rischio di emorragie durante l'intervento, mentre la valeriana o altri rimedi erboristici ad azione sedativa potrebbero potenziare l'effetto sedativo degli anestetici.

Per contribuire alla conoscenza dei potenziali rischi associati all'uso dei prodotti naturali è attivo dal 2002 un sistema di sorveglianza delle reazioni avverse a questi prodotti, affiancato alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Approfondimento: EPICentro – Istituto Superiore di Sanità
<http://www.epicentro.iss.it/focus/erbe/fitosorveglianza.asp>

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!