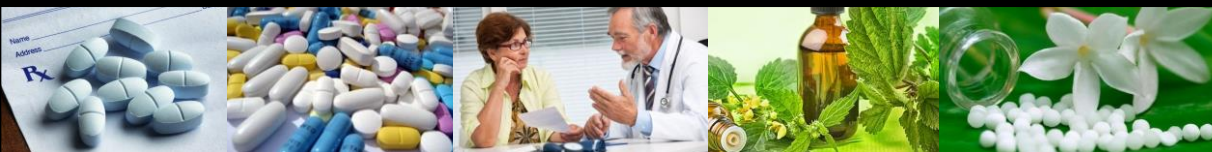




ASL VC

NEW FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 3, No. 8, Dicembre 2019

RISK Management

Eventi avversi associati a Cannabis per uso medico.

Tetraidrocannabinolo (THC) e cannabidiolo (CBD) sono le principali sostanze attive della Cannabis sativa e tra i bersagli farmacologici hanno entrambi i recettori dei cannabinoidi (CB₁ e CB₂), il recettore del peptide correlato al gene della calcitonina, i canali ionici ligando dipendenti dei recettori 5-HT_{3A} umani e altri canali ionici ed enzimi. L'azione di THC e CBD su questi recettori è responsabile delle loro attività terapeutiche, che vanno dal sollievo dal dolore alle proprietà antiemetiche, antiplatelettiche e anti craving.

L'Italia ha riconosciuto legalmente la Cannabis a uso medico nel 2006. Nel 2016 è stata autorizzata la produzione italiana di Cannabis e lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze ha iniziato a coltivare e trattare la Cannabis in un ambiente controllato e standardizzato, secondo le Good Manufacturing Practice. La Cannabis terapeutica può essere prescritta come preparazione magistrale, come estratto in olio, filtro per decotto e sacchetti per inalazione attraverso un dispositivo autorizzato.

Il gruppo di ricerca in Farmacovigilanza, Fitovigilanza e Farmacoepidemiologia dell'Università degli Studi di Firenze, in collaborazione con il CERFIT (Centro di Riferimento Regionale in Fitoterapia) e l'Istituto Superiore di Sanità, ha effettuato un'analisi delle schede di segnalazione di sospetti eventi avversi (adverse events, AEs) a prodotti contenenti Cannabis a uso medico, raccolti nel database Italiano di Fitovigilanza.

Durante il periodo di studio (2006-2018) sono state raccolte in totale 103 segnalazioni di sospetti eventi avversi riguardanti l'uso di Cannabis medica, di cui 61 (59%) segnalati da sanitari operanti in Toscana. Sono state escluse dall'analisi 8 segnalazioni a causa della mancanza di informazioni rilevanti per la valutazione clinica.

Nella maggioranza erano donne (n=41, 77,3%), con un'età media di 62 anni. Di tutte le segnalazioni valutate, 39 (73,6%) sono state definite non gravi e solo in 2 casi la gravità dell'evento non era specificata. La maggior parte degli eventi avversi riportati (n=45, 84,9%) ha avuto come esito una "risoluzione completa" o un "miglioramento". Solo 2 casi risultavano irrisolti al momento della compilazione della scheda di segnalazione.

Questo studio dimostra che il trattamento con Cannabis a uso medico è associato a un ridotto numero di eventi avversi, la maggior parte dei quali non gravi e che si risolvono completamente senza particolari conseguenze per il paziente.

Per quanto riguarda il campione osservato, i disturbi psichiatrici includono diversi eventi avversi, come: confusione mentale, depressione e tendenze suicide, ansia, psicosi acuta, percezione

In questo numero.

Eventi Avversi da Cannabis terapeutica.	1
Contraccettivi ormonali e suicidio.	2
Alemtuzumab: ADR rare ma gravi.	2
Tofacitinib e coaguli di sangue.	2
Sospensione e switch di antipsicotici.	3
Giusta dose nell'insufficienza renale.	3
IUS e soppressione della lattazione.	3
Segnalazioni di sospetta ADR nella ASL VC.	4

alterata del corpo e attacchi di panico. Solo in due casi i pazienti hanno riportato episodi di allucinazioni. Queste esperienze transitorie simil-psicotiche sono descritte in letteratura e, diversamente dai disturbi psicotici, si risolvono completamente in poche ore.

Le problematiche relative ai disturbi del labirinto e dell'orecchio sono dovute alla presenza dei recettori CB₁ nel complesso del nucleo vestibolare dove, in seguito alla loro attivazione, viene ridotto il rilascio di glutammato. Ciò potrebbe spiegare il verificarsi di episodi quali perdita di equilibrio e disturbi del labirinto. In questo contesto, i pazienti più anziani, che sono particolarmente sensibili a causa di cambiamenti fisiologici, comorbidità, uso concomitante di farmaci e deficit cognitivo, richiedono una particolare attenzione.

I disturbi gastrointestinali più comuni sono stati: nausea, vomito e gastrite. Sembrano essere eventi avversi di tipo dose-dipendente correlati prevalentemente al THC: a basse dosi, il THC è caratterizzato da proprietà antiemetiche, ma a dosi elevate è proemetico.

In merito agli eventi avversi cardiovascolari, sono stati riscontrati in particolare: bradiaritmia e bradicardia, tachicardia e tachiaritmia, tachicardia sopraventricolare e palpitazioni, riconducibili alla presenza dei recettori CB₂ nei cardiomiociti e nei muscoli lisci dei vasi sanguigni. Tuttavia, l'esatto meccanismo dei vari effetti vascolari della Cannabis non è ancora stato ben caratterizzato.

I rischi associati all'uso a lungo termine della Cannabis medica sono ancora scarsamente caratterizzati; solo una costante farmaco e fitovigilanza può migliorare la conoscenza sul profilo di sicurezza della Cannabis, colmando le lacune attuali. Per le segnalazioni è attiva la piattaforma Vigierbe (www.vigierbe.it)

Focus Farmacovigilanza
<https://www.farmacovigilanza.eu/content/eventi-avversi-da-cannabis-uso-medico>
Istituto Superiore di Sanità
<https://www.epicentro.iss.it/cannabis-uso-medico/relazioni-periodiche>

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.



Contraccettivi ormonali: comportamento suicidario e suicidio.

I contraccettivi ormonali sono autorizzati in Italia nelle forme farmaceutiche compresse, cerotto transdermico, dispositivo vaginale, dispositivo intrauterino, impianto per uso sottocutaneo ed anello vaginale.

L'umore depresso e la depressione sono effetti indesiderati noti associati all'uso dei contraccettivi ormonali. La depressione può essere grave ed è un noto fattore di rischio per l'insorgenza di comportamento suicidario e suicidio.

A conclusione della valutazione del segnale di sicurezza condotta a livello europeo, relativo al rischio di comportamento suicidario e suicidio, associati a depressione, in pazienti che utilizzano contraccettivi ormonali, è stato deciso l'aggiornamento delle informazioni sul prodotto dei contraccettivi ormonali con una nuova avvertenza.

Le pazienti devono essere informate sulla necessità di contattare il proprio medico in caso di cambiamenti d'umore e sintomi depressivi, anche se questi si verificano poco dopo l'inizio del trattamento.

L'aggiornamento di sicurezza succede ad uno studio danese (Am J Psychiatry 2018; 175:336-42) che ha valutato i dati di 475.000 donne utilizzatrici di contraccettivi ormonali (età media 21 anni): 6.999 di loro avevano tentato il suicidio, 71 i suicidi commessi.

Lo studio conclude che rispetto alle donne che non hanno mai usato contraccettivi ormonali, nelle donne utilizzatrici di questi farmaci il rischio relativo è stato 1,97 (IC 95%=1,85-2,10) per il tentato suicidio



e 3,08 (IC al 95%=1,34-7,08) per il suicidio.

Le stime del rischio per tentato suicidio sono: 1,91 (IC 95%=1,79-2,03) per i contraccettivi combinati orali; 2,29 (IC 95%=1,77-2,95) per i prodotti orali di solo progestinici; 2,58 (IC 95% = 2,06-3,22) per l'anello vaginale; 3,28 (IC 95%=2,08-5,16) per il cerotto.

L'associazione tra l'uso di contraccettivo ormonale ed un primo tentativo di suicidio ha raggiunto il picco dopo 2 mesi di utilizzo.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847370/2019.11.15_NII_contraccettivi_ormo_nali.pdf/8304b6f2-c321-49e1-975c-c186fda4c753.

Am J Psychiatry 175:4, April 2018:

<https://ajp.psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.ajp.2017.17060616>.



Alemtuzumab: gravi disturbi cardiovascolari e immuno-correlati.

European Medicines Agency (EMA) raccomanda di limitare l'uso del medicinale per la sclerosi multipla Lemtrada® (alemtuzumab) a causa di effetti collaterali rari ma gravi, compresi decessi.

Effetti rari ma gravi che possono verificarsi entro 1-3 giorni dall'infusione di Lemtrada® includono ischemia miocardica, infarto del miocardio, emorragia cerebrale, dissezione arteriosa cervicocefalica, emorragia alveolare polmonare e trombocitopenia.

Gli effetti collaterali autoimmuni, che si verificano entro 48 mesi o più dopo l'ultima dose, comprendono epatite autoimmune ed emofilia A, nonché porpora trombocitopenica immune, disturbi della tiroide e, raramente, nefropatie. È stata anche segnalata la linfocitopenia emofagocitica, una sindrome di attivazione immunitaria caratterizzata da febbre, epatomegalia e citopenia. Possono verificarsi anche gravi infezioni e la riattivazione del virus Epstein-Barr.

Lemtrada® ora deve essere usato per trattare la sclerosi multipla recidivante-remittente, se la malattia è altamente attiva nonostante il trattamento con almeno una terapia modificante la malattia o se la malattia sta peggiorando rapidamente. Inoltre, non deve più essere usato in pazienti con determinate patologie cardiache, circolatorie o emorragiche o in pazienti con patologie autoimmuni diverse dalla sclerosi multipla.

I pazienti devono assumere Lemtrada® solo in un ospedale con pronto accesso alle cure intensive e con specialisti e attrezzature per la diagnosi e la gestione delle reazioni avverse.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2019.11.15_IT_Lemtrada_Comunicato_EMA.pdf/f3240c5e-c80f-8ec7-76e3-d7be976c9a36.



Tofacitinib: rischio di sviluppare coaguli di sangue.

Una revisione dell'EMA ha individuato un aumentato rischio, dose dipendente, di grave tromboembolismo venoso (VTE), incluso embolia polmonare (PE) in alcuni casi fatale, e trombosi venosa profonda in pazienti che assumevano tofacitinib (Xeljanz®).

Di conseguenza, tofacitinib deve essere usato con cautela nei pazienti con noti fattori di rischio per VTE, indipendentemente dall'indicazione e dal dosaggio. Ciò include pazienti che hanno avuto un infarto o insufficienza cardiaca, cancro, disordini ereditari della coagulazione del sangue o una storia di coaguli di sangue, nonché pazienti che assumono contraccettivi ormonali combinati o terapia ormonale sostitutiva, sono sottoposti a interventi chirurgici importanti o sono immobilizzati.

Altri fattori di rischio da considerare quando si prescrive tofacitinib comprendono l'età, il diabete, l'obesità (BMI > 30), la condizione di fumatore e l'ipertensione.

L'uso di tofacitinib 10 mg due volte al giorno per il trattamento di mantenimento in pazienti con colite ulcerosa che hanno conosciuto fattori di rischio di VTE non è raccomandato, a meno che non sia disponibile un trattamento alternativo adeguato.

Per il trattamento dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica, la dose di 5 mg due volte al giorno non deve essere superata.

I pazienti devono essere informati sui segni e sintomi della VTE prima di ricevere tofacitinib ed essere avvisati di rivolgersi tempestivamente al medico se sviluppano questi sintomi durante il trattamento.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2019.11.15_IT-Xeljanz_public_health_communication.pdf/b637ca42-8f56-29d6-c717-d2b6948a9008.

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!

Sospensione e sostituzione di farmaci antipsicotici.



L'interruzione della terapia farmacologica antipsicotica è fattibile e appropriata in diverse circostanze cliniche. Per i pazienti che richiedono un trattamento a lungo termine, può essere necessario passare a un altro antipsicotico (switch) se la loro risposta al trattamento è stata inadeguata o si sono verificati effetti avversi inaccettabili.

Per i pazienti con gravi patologie psichiatriche, l'interruzione o lo switch degli antipsicotici richiede il rinvio a uno specialista, se possibile. Tuttavia, per i pazienti che assumono piccole dosi di antipsicotici off-label per disturbi comportamentali nella demenza o per problemi di sonno, può essere ragionevole per il medico di medicina generale ridurre la dose e interrompere il trattamento con un attento monitoraggio.

Quando si interrompe un antipsicotico, è necessario considerare attentamente le circostanze individuali, tra cui gravità e storia della malattia, rischio di ricaduta e sue conseguenze, risposta al trattamento, fattori prognostici e situazione sociale del paziente.

Se possibile, gli antipsicotici devono essere interrotti molto lentamente sotto stretta osservazione medica. La brusca interruzione può provocare una psicosi di rimbalzo che si

può presentare in forma più grave rispetto all'inizio del trattamento: ciò non è raro quando si interrompe la clozapina a causa di complicanze (agranulocitosi o miocardite).

A seconda dell'azione farmacologica dell'antipsicotico, possono verificarsi diverse sindromi da astinenza; alcuni antipsicotici (es. formule depot) hanno lunghe emivite ed è poco probabile che siano associati a sintomi di astinenza significativi.

Esistono diverse situazioni cliniche in cui viene considerato il passaggio da un antipsicotico all'altro. La revisione da parte di uno psichiatra è indicata, in particolare in situazioni cliniche complesse o quando è necessario un passaggio urgente. In merito al farmaco a cui passare, la scelta dovrebbe cadere sugli antipsicotici a minor rischio di effetti avversi associati alla terapia a lungo termine.

Diverse sono le strategie di switch, a seconda delle caratteristiche dei farmaci: si va dalla sostituzione immediata alla riduzione scalare del primo oppure all'introduzione graduale del secondo.

Approfondimento:

<https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/stopping-and-switching-antipsychotic-drugs>.

La rivista scientifica indipendente *Australian Prescriber* ha messo a disposizione un interessante strumento interattivo allo scopo di aiutare i medici prescrittori nel momento in cui è necessario sostituire il trattamento antipsicotico di un paziente.

Scegliendo la formulazione (orale o depot) e i principi attivi interessati, vengono fornite specifiche linee guida relative alle strategie di sostituzione.

Lo strumento è disponibile al seguente indirizzo:

<https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/antipsychotic-switching-tool>

Corretto dosaggio del farmaco nell'insufficienza renale.



L'Agenzia Inglese del Farmaco (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - MHRA) ha ricevuto segnalazioni relative a sospette reazioni avverse da farmaco dovute all'uso della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) anziché della clearance della creatinina (CrCl) come parametro per l'aggiustamento della dose dei farmaci nei pazienti con insufficienza renale.

Per la maggior parte dei farmaci e per la maggior parte dei pazienti adulti di corporatura e altezza medie, per determinare la corretta dose di farmaco si deve utilizzare la stima della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR). Tuttavia, l'eGFR può sopravvalutare la funzione renale rispetto alla CrCl in alcuni gruppi di pazienti o situazioni cliniche e comportare l'utilizzo di dosi di farmaco più elevate di quelle raccomandate in relazione alla funzionalità renale.

La clearance della creatinina (CrCl) deve essere calcolata utilizzando la formula Cockcroft-Gault per determinare il corretto dosaggio del farmaco nel caso di: anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC); pazienti che assumono farmaci nefrotossici (es. vancomicina e amfotericina B); pazienti anziani (di età pari o superiore a 75 anni); pazienti con valori estremi di indice di massa corporea (BMI <18 kg/m² o >40 kg/m²); pazienti che assumono medicinali che sono in gran parte escreti per via renale e hanno un indice terapeutico ristretto (es. digossina e sotalolo).

Si raccomanda di rivalutare la funzionalità renale e il dosaggio del farmaco in situazioni in cui eGFR e/o CrCl cambiano rapidamente, come nei pazienti con danno renale acuto (AKI).

Approfondimento:

Drug Safety Update volume 13, issue 3: October 2019: 3.

Australian Prescriber volume 42, number 5: October 2019: 163.

Soppressione della lattazione con i contraccettivi intrauterini.



Nell'ambito di uno screening di rilevamento del segnale in VigiBase, il database globale dell'OMS contenente le segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaco, sono stati identificati un totale di 181 casi di soppressione della lattazione nelle donne che utilizzano un dispositivo intrauterino a rilascio di levonorgestrel (LNG-IUS), che hanno richiesto un'ulteriore revisione approfondita.

I LNG-IUS sono dispositivi a forma di T in polietilene che contengono, nel braccio verticale, un serbatoio caricato con un farmaco progestinico. Dopo l'inserimento del dispositivo nell'utero, viene rilasciata una bassa dose di levonorgestrel a una velocità relativamente costante, che riduce gli effetti sistemici del farmaco e fornisce un effetto contraccettivo per tre o cinque anni.

In 152 di questi case-report, LNG-IUS è il singolo farmaco segnalato. Le segnalazioni provengono da Australia, Europa, Nord e Sud America e nel 51% dei casi la fonte di segnalazione è rappresentata dai cittadini.

Un dechallenge positivo è stato riportato per 17 casi; di questi sono stati posti in evidenza tre casi chiave ben documentati che hanno fornito prove oggettive di soppressione della lattazione correlata a LNG-IUS.

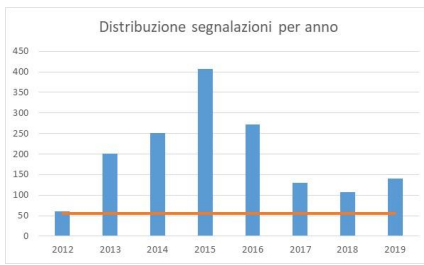
Pur mancando riferimenti bibliografici che suggeriscono che i LNG-IUS riducano la produzione di latte materno nelle madri che allattano, casi isolati di lattazione soppressa sono riportati nel riassunto delle caratteristiche dei prodotti negli Stati Uniti e in Canada, sulla base dell'esperienza post-marketing.

Approfondimento:

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2019.

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

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa nella ASL VC.



L'anno 2019 si è chiuso in modo soddisfacente dal punto di vista della segnalazione delle sospette reazioni avverse a farmaci (141). È ormai lontano il 2015, anno in cui l'ASL di Vercelli è risultata la prima Azienda Sanitaria piemontese per numero di segnalazioni (407), ma i dati del 2019 dimostrano una sostanziale inversione della tendenza alla riduzione delle attività di segnalazione, osservata nel triennio 2015-18. Se nel 2015 il Gold Standard OMS (300 segnalazioni per milione di abitanti), che rende un sistema di farmacovigilanza efficace nel generare tempestivamente dei segnali di allarme, era stato abbondantemente superato (3 volte il tasso di segnalazione italiano), nel 2018 il trend pareva tornare ad avvicinarsi alla soglia minima, ormai varcata da più di un lustro (linea rossa nel grafico).

L'anno si è chiuso in modo soddisfacente se si guarda alla seconda parte dell'anno, perché il primo semestre (30 segnalazioni) aveva causato cattivi pensieri e fatto presagire pessime valutazioni.

Superata anche la seconda asticella OMS, che fissa al 30% la quota del totale delle sospette reazioni avverse (ADR) segnalate classificate come gravi (43%).

Per quanto riguarda, invece, la fonte di segnalazione appare ancora molto lontano l'obiettivo di ricevere segnalazioni dal 10% degli operatori sanitari. A segnalare sono per l'87% i medici ospedalieri, con il restante 13% che si divide quasi equamente tra medici di medicina generale, medici specialisti ambulatoriali, medici di continuità assistenziale, infermieri e farmacisti.



le, pazienti, infermieri e farmacisti. Purtroppo, non si registrano segnalazioni pervenute da pediatri di libera scelta; il che fa emergere il problema legato alla sottosegnazione degli eventi avversi correlati alle vaccinazioni dell'infanzia.

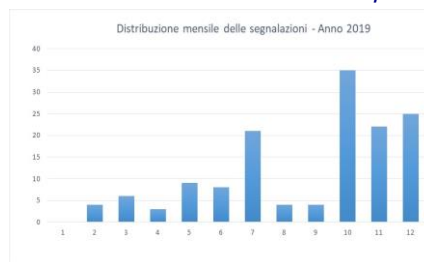
Per quanto riguarda proprio i vaccini, sono pervenute 3 segnalazioni da medici del SISP-Ambulatorio Vaccinazioni, 1 da medico di reparto ospedaliero, 1 da farmacista e 1 da paziente.

Il 55% delle segnalazioni di sospetta ADR ha riguardato pazienti di genere femminile, a conferma del fatto che le donne hanno un rischio maggiore di andare incontro a questo tipo di eventi.

Analizzando i farmaci sospetti e quelli concomitanti, è emerso che nel 26% delle segnalazioni con più di un farmaco vi era almeno un'interazione che poteva aver causato la reazione avversa, nel 47% almeno un'interazione non causa di ADR, nel 17% entrambe le tipologie di interazioni, mentre il 44% non conteneva interazioni.

Dopo l'esperienza maturata negli anni con il progetto MEREAFaPS, che ha posto l'attenzione sulle ADR osservate nel setting del Pronto Soccorso, nel secondo semestre 2019 presso il Presidio Ospedaliero riunito dell'ASL VC è stato avviato il progetto "Farmacovigilanza in Ospedale", con l'obiettivo di focalizzare l'attenzione sulle reazioni avverse che si verificano durante il ricovero.

Si coglie l'occasione per ringraziare i segnalatori della preziosa collaborazione, che permette di raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza dei farmaci nelle reali condizioni d'uso.



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!