



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 1, No. 3, Marzo 2017



RCP: c'è ancora da lavorare.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) è la fonte di informazione ufficiale su un farmaco per gli operatori sanitari dell'Unione Europea. Gli RCP sono parte integrante del processo di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e costituiscono la base di informazioni per gli operatori sanitari su come utilizzare il medicinale in modo sicuro ed efficace. Informazioni specifiche di sicurezza concernenti l'uso in gravidanza, allattamento ed età fertile nonché gli effetti specifici sulla fertilità sono descritte in un'apposita sezione dell'RCP, il cui contenuto è stabilito dalla Commissione Europea per i farmaci a registrazione centralizzata.

Uno studio ha effettuato una valutazione specifica della sezione dedicata a gravidanza e allattamento di 534 RCP di farmaci autorizzati con procedura centralizzata. I risultati hanno dimostrato che le informazioni importanti per l'uso di farmaci durante la gravidanza e l'allattamento non è presente negli RCP europei. Degli RCP analizzati, circa il 90% non ha menzionato se il farmaco attraversa la barriera placentare, quasi il 70% ha dichiarato che non vi era alcuna esperienza clinica nell'uso del farmaco durante la gravidanza e oltre il 60% ha indicato che l'escrezione del farmaco nel latte umano era sconosciuta. Le raccomandazioni per l'uso del farmaco durante la gravidanza e l'allattamento erano ambigue in quasi il 60% e il 20% di RCP, rispettivamente.

Gli autori dello studio concludono affermando che dovrebbe essere

In questo numero

| | |
|--|---|
| RCP: c'è ancora da lavorare. | 1 |
| I criteri STOPP&START. | 1 |
| Inibitori SGLT2 e rischio amputazioni. | 2 |
| Revisione dell'antitumorale docetaxel. | 2 |
| Nuova revisione di valproato in età fertile. | 2 |
| Antitrombotici ed ematomi subdurali. | 3 |
| FANS e rischio cardiovascolare. | 3 |
| Iperkaliemia da spironolattone e ACE/ARB. | 3 |
| Interazione tra antagonisti della vit. K e FANS. | 4 |

incentivata la raccolta di dati successivamente all'AIC dei medicinali sull'esposizione agli stessi durante la gravidanza e l'allattamento e le informazioni acquisite dovrebbero essere tempestivamente incluse nelle fonti di informazione ufficiali (RCP) per tenerle aggiornate e per assistere l'operatore sanitario durante il processo decisionale relativo alla scelta del farmaco con il miglior rapporto beneficio/rischio.

La farmacovigilanza gioca un ruolo fondamentale nella raccolta delle informazioni sulla sicurezza nella fase post-autorizzazione.

Approfondimento: Arguello P. et al. Assessing the information in the Summaries of Product Characteristics for the use of medicines in pregnancy and lactation. Br J Clin Pharmacol 2014; 79(3): 537-44.

Inappropriatezza prescrittiva in geriatria: i criteri STOPP&START.

La gestione della terapia farmacologica nel paziente geriatrico è un aspetto critico sempre più rilevante. L'inappropriatezza relativa alla prescrizione sbagliata nell'anziano di farmaci che incrementano significativamente il rischio di eventi avversi è uno dei principali fattori di rischio per ospedalizzazione, morte e ampio utilizzo di risorse economiche e sanitarie.

Considerando che la gran parte degli eventi avversi ai farmaci è prevenibile, uno strumento di rilevazione delle inappropriatezze prescrittive nell'anziano è fondamentale per migliorare la qualità di assistenza del paziente.

Il metodo STOPP&START è un sistema di valutazione basato su due tipologie di criteri: classi di farmaci da non prescrivere nel paziente anziano (STOPP: Screening Tool of Older Person's Prescriptions) e classi di farmaci che sarebbero da prescrivere (START: Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment).

In Italia presso le Unità Operative Geriatria A e B dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, tra settembre 2015 e febbraio 2016, è stato condotto uno dei primi studi osservazionali con la seconda versione dei criteri STOPP&START.

Tra le inappropriatezze nelle terapie domiciliari secondo i criteri STOPP si sono visti: benzodiazepine prescritte senza una durata specifica anche quando questa era definita, farmaci assunti senza indicazione clinica a supporto (inibitori di pompa protonica e allopurinolo), presenza concomitante in terapia di antagonisti dell'aldosterone e farmaci risparmiatori di potassio senza monitoraggio semestrale della potassiemia e infine l'uso di ticlopidina (nonostante l'esistenza di farmaci alternativi di maggiore efficacia e con meno effetti collaterali).

Per quanto riguarda le mancate prescrizioni secondo i criteri START: il 30% dei pazienti non si era sottoposto alla vaccinazione antinfluenzale l'anno precedente, nessuno si era mai vaccinato contro lo pneumococco e in nessuna lettera di dimissione si raccomandava l'esecuzione dei vaccini. E poi, la mancata supplementazione di vitamina D e calcio in pazienti a rischio di carenza, la mancata prescrizione di una terapia antiaggregante, di statine e di ACE inibitori.

Approfondimento – Focus Farmacovigilanza 2017; 96(3): 1.
<http://www.farmacovigilanza.eu/content/inappropriatezza-prescrittiva-geriatria-i-criteri-stopstart>.

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.

Inibitori SGLT2: rischio potenziale di amputazione delle dita del piede.



L'Agenzia europea dei medicinali (EMA) sta informando sul potenziale aumento del rischio di amputazione degli arti inferiori (che riguarda soprattutto le dita del piede) in pazienti che assumono gli inibitori SGLT2 canagliflozin, dapagliflozin e empagliflozin, utilizzati per il diabete di tipo 2.

Ai pazienti che assumono questi medicinali si ricorda di effettuare un regolare controllo dei piedi, e di seguire i consigli del proprio medico sulla cura preventiva di routine del piede. I pazienti devono anche informare il medico se notano eventuali ferite o scolorimento, o se i piedi sono molli o doloranti.

La revisione degli inibitori SGLT2 è stata avviata a seguito di un aumento delle amputazioni degli arti inferiori (che riguarda soprattutto le dita del piede) in pazienti che assumevano canagliflozin in due studi clinici, CANVAS e CANVAS-R. Gli studi, che sono ancora in corso, coinvolgevano pazienti ad alto rischio di problemi cardiaci, e confrontavano canagliflozin con il placebo.

Tutti i pazienti con diabete, in particolare quelli con diabete scarsamente controllato e con problemi cardiaci e dei vasi sanguigni, sono a più alto rischio di infezione e ulcere che possono



Gli inibitori del SGLT2 sono una nuova classe di farmaci per la cura del diabete che agiscono bloccando il riassorbimento del glucosio nei tubuli renali, determinandone così l'eliminazione dall'organismo.

portare ad amputazioni. Non è ancora chiaro il meccanismo con cui canagliflozin può aumentare il rischio di amputazione.

Non è stato osservato aumento di amputazioni degli arti inferiori in studi con gli altri medicinali della stessa classe, dapagliflozin e empagliflozin. Tuttavia, i dati ad oggi disponibili sono limitati e il rischio potrebbe riguardare anche questi medicinali.

Dagli studi in corso con canagliflozin, dapagliflozin e empagliflozin sono attesi ulteriori dati.

Approfondimento: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/SGLT2_EMA_IT_24.02.2017.pdf

EMA: revisione del farmaco anticancro docetaxel.



EMA: nuova revisione dell'uso di valproato in gravidanza e nell'età fertile.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) sta investigando il medicinale anticancro docetaxel a seguito di casi di enterocolite neutropenica che si sono verificati in Francia, molti dei pazienti erano stati trattati per un cancro mammario operabile.

L'enterocolite neutropenica è una grave condizione infiammatoria dell'intestino, associata a neutropenia; si tratta di un effetto collaterale del docetaxel noto e raro (1/10.000).

Una valutazione preliminare del Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) indica che la frequenza di questi effetti collaterali non è aumentata negli ultimi due anni. E' in corso una valutazione completa dei dati disponibili e le conclusioni finali saranno pubblicate quando la revisione sarà completata.

Il docetaxel è un'importante opzione terapeutica che ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza nei pazienti affetti da cancro. Mentre la revisione è in corso, l'EMA raccomanda ai medici di continuare a prescrivere questo medicinale in accordo a quanto previsto dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto vigente, incluse le raccomandazioni dettagliate per la prevenzione e la gestione della neutropenia.

I pazienti che hanno qualsiasi domanda circa il loro trattamento devono parlare con il proprio medico.

La revisione di docetaxel è effettuata nel contesto di un segnale di sicurezza. Un segnale di sicurezza riguarda un nuovo o non completamente documentato evento avverso potenzialmente causato da un farmaco e che necessita di ulteriori approfondimenti.

Approfondimento: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Docetaxel_IT_10.03.2017.pdf

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha iniziato una revisione relativa all'uso dei medicinali contenenti valproato nel trattamento di donne e ragazze in età fertile o in gravidanza. Questi farmaci sono approvati a livello nazionale in UE per il trattamento dell'epilessia, del disturbo bipolare e in alcuni paesi per l'emicrania e sono stati già rivalutati in passato da parte dell'Agenzia.

La precedente revisione dell'EMA nel 2014 ha portato a introdurre alcune misure volte a rafforzare le avvertenze e le limitazioni all'utilizzo dei farmaci a base di valproato in donne e ragazze, a causa del rischio di malformazioni e di problemi legati allo sviluppo nei bambini che sono esposti al valproato durante la gestazione. Sebbene talvolta non ci siano alternative all'uso di valproato, queste misure sono finalizzate a garantire che i pazienti siano consapevoli dei rischi legati all'assunzione di valproato e che lo assumano solo quando è strettamente necessario.

Alcuni Stati membri dell'UE hanno successivamente effettuato ulteriori valutazioni relative all'impatto delle misure a livello nazionale e hanno sollevato dubbi sull'efficacia delle stesse nell'aumentare la consapevolezza dei pazienti e ridurre l'utilizzo del valproato al solo uso appropriato nelle sue varie indicazioni.

L'Agenzia Regolatoria Francese (ANSM) ha pertanto chiesto all'EMA di riesaminare l'efficacia di queste misure e valutare se ulteriori azioni a livello UE siano ritenute necessarie per ridurre al minimo i rischi nelle donne in età fertile o in gravidanza.

Approfondimento: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Valproate_IT_10.03.2017.pdf

<http://www.aifa.gov.it/content/aggiornamento-degli-strumenti-di-minimizzazione-del-rischio-correlato-all%E2%80%99uso-del-valproato->



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!

Farmaci antitrombotici e rischio di ematoma subdurale.

L'incidenza degli ematomi subdurali, segnalata per essere in aumento, è associata ad un utilizzo crescente di farmaci antitrombotici. È quanto dimostrato da David Gaist del dipartimento di neurologia dell'Università di Odense e dagli altri autori di uno studio pubblicato su JAMA.

In questo studio, le analisi caso-controllo e descrittive sono state effettuate basandosi sui dati relativi alla popolazione nazionale e regionale in Danimarca. Gli autori hanno fatto riferimento a 10.010 casi di ematoma subdurale su un campione complessivo di 400.380 controlli, assumendo come periodo di riferimento gli anni dal 2000 al 2015.

Dei 10.010 casi di ematoma subdurale considerati, 3.462 riguardavano donne (34,6%) e l'età media era di 69,2 anni. L'assunzione di farmaci antitrombotici, complessivamente, è stata riscontrata nel 47,3% dei casi, mentre la mortalità a 30 giorni si è verificata nel 16,1% dei pazienti. Tra i casi di ematoma subdurale sono state osservate, per alcuni disturbi, frequenze più elevate di comorbilità, in particolare per quanto riguarda le malattie indicative di un'assunzione elevata di alcol (17,6% dei casi

vs 4,6% dei controlli), l'ipertensione (54,0% vs 46,3%), ictus (14,2% vs 6,8%), epilessia (6,6% vs 1,8%), demenza (5,8% vs 2,7%), insufficienza renale cronica (2,9% vs 1,5%), malattia epatica cronica (2,6% vs 1,0%) e coagulopatia (0,5% vs 0,2%).

Il rischio di ematoma subdurale risulta significativo se associato all'uso di farmaci antitrombotici, in particolare per gli antagonisti della vitamina K (VKA) (odds ratio 3,69). Le probabilità più alte, maggiori nelle donne che negli uomini e soprattutto tra i pazienti più anziani, sono state associate all'uso combinato di un VKA e un farmaco antiaggregante. Il rischio di ematoma subdurale associato al concomitante uso di farmaci antitrombotici è infatti variabile tra i diversi regimi: basso con l'uso concomitante di aspirina a basso dosaggio e dipiridamolo, moderato nel caso di clopidogrel e un anticoagulante orale diretto, elevato quando un VKA è assunto in concomitanza con un farmaco antiaggregante. Il maggior ricorso a questi farmaci è stato correlato all'aumento dell'incidenza degli ematomi subdurali, da 10,9 casi su 100.000 persone/anno nel 2000 a 19,0 nel 2015.

Il rischio di sanguinamento è evidente anche per i nuovi anticoagulanti orali (NAO), soprattutto per via delle interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche che ne modificano il profilo ematico.



Il rischio di sanguinamento continua ad essere uno dei principali problemi che emergono dall'analisi delle segnalazioni di reazione avverse inviate ai centri.

Approfondimento: JAMA. 2017;317(8):836-846. doi:10.1001/jama.2017.0639.

FANS e rischio cardiovascolare, uno studio danese.



La metanalisi CNT (Coxib and traditional Nsaid trialists' collaboration) pubblicata nel 2013 su The Lancet aveva dimostrato che il rischio cardiovascolare legato a diclofenac e ibuprofene a dosi elevate è simile a quello dei coxib, mentre quello del naprossene è inferiore rispetto agli altri FANS (The Lancet 2013;382:769-79).

Ora, uno studio danese pubblicato sulla rivista European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy pone l'attenzione su un significativo aumento di rischio di arresto cardiaco correlato all'uso di FANS in dosaggi finora considerati sicuri.

Lo studio ha esaminato tutti i quasi 29.000 pazienti con arresto cardiaco extraospedaliero censiti tra il 2001 e il 2010 nell'apposito registro nazionale, raccogliendo anche tutti i dati delle ricette per FANS presentate nelle farmacie danesi a partire dal 1995, comprendendo sia le molecole non selettive (diclofenac, naprossene, ibuprofene) sia gli inibitori selettivi della COX-2 (rofecoxib, celecoxib).

L'uso di FANS è risultato essere associato a un incremento del 31% del rischio di arresto cardiaco; stessa percentuale è associata all'ibuprofene, mentre per il diclofenac l'aumento di rischio relativo sarebbe del 50%.

Al di là delle limitazioni di questo studio, si conferma che i FANS, in generale, non dovrebbero essere utilizzati in pazienti con malattia cardiovascolare documentata e/o ad alto rischio e che il naprossene pare il FANS più sicuro, probabilmente perché ha effetti protettivi che contrastano la potenziale cardiotossicità.

Approfondimento: Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2017; 3: 100-7.

Iperkaliemia associata a spironolattone e antipertensivi ACE o ARB.



L'agenzia regolatoria del Regno Unito (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency - MHRA) ha recentemente notato un aumento delle segnalazioni di iperkaliemia correlate all'uso di spironolattone in associazione a farmaci inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB).

In Nuova Zelanda, il Centro per il monitoraggio delle reazioni avverse (CARM) ha ricevuto cinque casi di iperkaliemia associate all'uso concomitante di spironolattone e di un ACE o un ARB, negli ultimi 12 anni.

Spironolattone è un diuretico risparmiatore di potassio indicato per una serie di condizioni tra cui l'ipertensione essenziale e l'insufficienza cardiaca congestizia. Gli ACE/ARB possono ridurre la perdita di potassio attraverso i reni e sono spesso utilizzati per la gestione dei pazienti con malattie cardiache e ipertensione.

Il rischio di una grave iperkaliemia deve essere considerato con l'uso concomitante di spironolattone e un ACE o ARB, soprattutto in pazienti con insufficienza renale. Se è necessaria la co-somministrazione, devono essere utilizzati i più bassi dosaggi efficaci di spironolattone e ACE o ARB.

I livelli sierici di potassio e la funzione renale devono essere monitorati regolarmente dopo l'inizio della terapia e quando si aumenta la dose. Il trattamento con spironolattone deve essere interrotto o temporaneamente sospeso in pazienti iperkaliemici.

Approfondimento:

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/Sep2015/Medicines&Hyperkalaemia.htm>

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/spironolactone-and-renin-angiotensin-system-drugs-in-heart-failure-risk-of-potentially-fatal-hyperkalaemia>

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

Sanguinamenti da antagonisti della vitamina K: non solo i FANS incidono.

Con l'uso concomitante di un antagonista della vitamina K (acenocumarolo e warfarin) (AVK o VKAs) e di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) può aumentare il rischio di emorragia. Il rischio di emorragia del tratto gastrointestinale superiore è aumentata da 2 a 4,5 volte in confronto a acenocumarolo da solo e da 2 a 3 volte rispetto a warfarin da solo.

Nei pazienti in terapia con AVK si dovrebbe generalmente evitare il trattamento con FANS. Il monitoraggio dell'INR non è una metodologia sufficiente per monitorare il rischio di emorragia, poiché i FANS alterano anche la funzionalità dei trombociti. Se l'uso concomitante non può essere evitato, sarebbe buona cosa considerare un trattamento gastroprotettivo con inibitori della pompa protonica (ad esempio lansoprazolo, omeprazolo o pantoprazolo).

AVK e FANS interferiscono con il sistema della coagulazione del sangue, anche se attraverso meccanismi diversi: i primi inibendo la vitamina k-epossidoreduttasi, i secondi inibendo la sintesi di prostaglandine coinvolte nell'aggregazione piastrinica. Inoltre, i FANS danneggiano la mucosa gastrointestinale, contribuendo all'aumento del rischio emorragico gastrointestinale in pazienti trattati con AVK.

Inoltre, sia gli AVK sia diclofenac, ibuprofene e meloxicam (ma anche celecoxib, valdecoxib e parecoxib) sono metabolizzati dal CYP2C9 e l'inibizione competitiva potrebbe in teoria diminuire la clearance di warfarin e di acenocumarolo; infatti, anche i FANS COX-2 selettivi non sembrano offrire alcun vantaggio rispetto a quelli non selettivi rispetto al rischio di sanguinamento gastrointestinale in combinazione con AVK.

Anche con l'uso concomitante di AVK e farmaci antidepressivi della classe degli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (ISRS o

SSRI) può aumentare il rischio di emorragia, per un effetto additivo o sinergico sulla coagulazione del sangue.

Con l'uso concomitante devono essere attentamente monitorati i segni di sanguinamento clinici e di laboratorio (concentrazione di emoglobina nel sangue); il monitoraggio del solo INR non è di misura sufficiente per valutare il rischio di sanguinamento.

Uno studio retrospettivo ha osservato un aumentato rischio di sanguinamento tra i pazienti in terapia con warfarin che hanno ricevuto co-trattamenti con antidepressivi SSRI rispetto al solo



Anche diversi alimenti possono interagire con il warfarin, potenziandone l'effetto anticoagulante: tra questi il mango e i succhi di pompelmo e di mirtillo.

Avocado e latte di soia possono, invece, aumentare il rischio di trombosi.

warfarin: gli SSRI sono stati associati ad un rischio di sanguinamento notevolmente superiore rispetto ai non-SSRI (OR 2,6; 95% CI 1,5-4,3 e OR 1,2; 95% CI 0,3-4,3).

Uno studio osservazionale caso-controllo ha osservato che i trattati con warfarin hanno avuto una maggiore probabilità di sanguinamento gastrointestinale dopo l'avvio del citalopram (OR = 1,73; 95% CI: 1,25-2,38), della fluoxetina (OR = 1,63; 95% CI: 1,11-2,38), della paroxetina (OR = 1,64; 95% CI: 1,27-2,12), ma anche dell'amitriptilina (OR = 1,47; 95% CI: 1,02-2,11).

Approfondimento: JAMA Intern Med. 2014 Jun;174(6):947-53. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.946.

ASL VC

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

Telefono:

+39 0161 593120

Fax:

+39 0161 593829

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!