



FarmaNews n. 2

DICEMBRE 2018-FEBBRAIO 2019

A cura di

Ilenia Senesi & Ilenia De Carlo



Centro Regionale di Farmacovigilanza Regione Abruzzo

FARMACOVIGILANZA

- **NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI CONCORDATE CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

**FENSPIRIDE-_ NAO_ INIBITORI del SGLT2_
CONTRACCETTIVI ORALI COMBINATI
METAMIZOLO_ SODIO OXIBATO_ FOSFOMICINA**

- **NEWS**

Attivazione portale VigiErbe per la segnalazione online

- **SELEZIONE DALLA LETTERATURA**

Statine: interazioni tra farmaci ed eventi avversi correlati

Sicurezza dei prodotti della medicina complementare e alternativa nella popolazione pediatrica: l'analisi retrospettiva del sistema italiano di fitovigilanza condotto dall'istituto superiore di sanità (ISS) in collaborazione con il centro di riferimento regionale in fitoterapia (CERFIT) di Careggi e l'Università di Firenze.

15.02.2019 Comunicazione EMA su sospensione nell'UE dei medicinali a base di fenspiride dovuta al rischio potenziale di aritmie cardiache. Tali medicinali non sono commercializzati in Italia

Il comitato per la sicurezza dei medicinali dell'EMA (PRAC) ha raccomandato la sospensione in tutta l'Unione Europea dei medicinali a base di fenspiride, usati nei bambini e negli adulti per alleviare la tosse causata da malattie polmonari.

La sospensione è una misura precauzionale per proteggere i pazienti mentre il PRAC rivaluta il rischio di prolungamento dell'intervallo QT e torsioni di punta (anomalie dell'attività elettrica del cuore che possono portare a disturbi del ritmo cardiaco).

In passato, casi di alterazioni del ritmo cardiaco erano stati riportati in pazienti che avevano assunto questi medicinali. Per esplorare il potenziale legame tra fenspiride e questi disturbi del ritmo cardiaco, sono stati condotti studi sugli animali che ora evidenziano che fenspiride ha il potenziale di prolungare il QT nell'uomo.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Fenspiride_EMA_15.02.2019.pdf

01.02.2019 Comunicazione EMA sul rischio di sanguinamento associato agli anticoagulanti orali ad azione diretta

L'EMA sta esaminando i risultati di uno studio osservazionale con gli anticoagulanti orali diretti Eliquis (apixaban), Pradaxa (dabigatran etexilato) e Xarelto (rivaroxaban) che ha valutato il rischio di sanguinamenti maggiori con questi medicinali quando usati per prevenire la coagulazione del sangue in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (contrazioni irregolari e rapide del cuore), rispetto ad altri anticoagulanti orali.

I risultati di questo studio mostrano differenze tra questi medicinali rispetto al rischio di sanguinamenti maggiori. Essi sollevano, inoltre, preoccupazioni sul livello di aderenza nella pratica clinica alle restrizioni, avvertenze speciali e precauzioni riportate nelle informazioni di prodotto di tali medicinali. La revisione ha lo scopo di valutare se i risultati di questo studio hanno implicazioni sull'utilizzo di tali farmaci nella pratica clinica e se siano necessarie modifiche delle condizioni d'uso e delle attuali misure per ridurre al minimo il rischio di sanguinamento.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_DOACs_start_of_referral_announcement_01.02.2019.pdf

21.01.2019 Nota Informativa Importante sul rischio di gangrena di Fournier associato all'uso di inibitori del SGLT2

Gli inibitori del SGLT2 sono indicati per il trattamento del diabete di tipo2. I seguenti inibitori del SGLT2 sono attualmente autorizzati in UE: Edistride (dapagliflozin), Forxiga (dapagliflozin), Ebymect (dapagliflozin/metformina), Xigduo (dapagliflozin/metformina), Qtern (dapagliflozin/saxagliptin), Invo kana (canagliflozin), Vokanamet (canagliflozin/metformina), Jardiance (empagliflozin), Synjardy

(empagliflozin/metformina), Glyxambi (empagliflozin/linagliptin), Steglatro (ertugliflozin), Segluromet (ertugliflozin/metformina) e Steglujan (ertugliflozin/sitagliptin).

Sono stati segnalati casi di gangrena di Fournier in associazione all'intera classe di inibitori del SGLT2. Sebbene il diabete mellito rappresenti un fattore di rischio per l'insorgenza della gangrena di Fournier, alcune segnalazioni riportate dopo l'immissione in commercio sono ritenute possibilmente correlate all'uso degli inibitori del SGLT2.

È noto che la gangrena di Fournier si verifica quasi esclusivamente negli uomini; tuttavia, in associazione all'impiego di inibitori del SGLT2, è stata segnalata anche nelle donne.

La comparsa di infezione urogenitale o di ascesso perineale può precedere l'insorgenza di fascite necrotizzante.

- È necessario raccomandare ai pazienti di richiedere urgenti cure mediche se manifestano forte dolore, dolorabilità, eritema o gonfiore nella zona genitale o perineale in associazione a febbre o malessere.

- In caso di sospetta gangrena di Fournier, bisogna interrompere la somministrazione dell'inibitore del SGLT2 e avviare tempestivamente un trattamento (compresi antibiotici e sbrigliamento chirurgico).

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/RISK_OF_FOURNIER-S_GANGRENE-IT_21.01.2019.pdf

02.01.2019 – Nota Informativa Importante sui contraccettivi ormonali combinati (COC) - dienogest/etinilestradiolo: lieve aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) nelle donne che utilizzano dienogest/etinilestradiolo rispetto alle utilizzatrici di COC contenenti levonorgestrel/etinilestradiolo.

I contraccettivi ormonali combinati (COC) contenenti dienogest/etinilestradiolo sono autorizzati per la contraccezione ormonale orale e il trattamento dell'acne volgare moderato nelle donne che decidano di usare la contraccezione orale.

Una recente meta-analisi di quattro studi osservazionali ha concluso che i contraccettivi ormonali combinati (COC) contenenti dienogest / etinilestradiolo (DNG/EE) sono associati a un rischio leggermente più elevato di tromboembolia venosa (TEV) rispetto ai COC contenenti levonorgestrel/etinilestradiolo (LNG/EE). Sulla base di questi risultati, il rischio annuale di TEV nelle donne che assumono dienogest con etinilestradiolo è stimato in 8-11 casi di TEV per 10.000 donne. Ciò si confronta con un'incidenza annuale di 5-7 casi di TEV ogni 10.000 donne che usano contraccettivi ormonali combinati che contengono levonorgestrel, noretisterone o norgestimato e 2 casi di TEV ogni 10.000 donne che non usano un contraccettivo ormonale combinato.

I benefici associati all'utilizzo di un COC superano il rischio di effetti indesiderati gravi nella maggior parte delle donne. Tuttavia, la decisione di prescrivere un COC deve tenere conto dei fattori di rischio individuali di ciascuna donna, in particolare quelli correlati alla TEV, ed il rischio di TEV tra i diversi medicinali.

I medici prescrittori devono sensibilizzare sui segni e sui sintomi di TEV e del tromboembolismo arterioso (TEA), che devono essere descritti alle donne al momento della prescrizione di un COC, e sulla necessità di rivalutare i fattori di rischio individuali con regolarità.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_NII_COC_02.01.2019.pdf

16.01.2019 - Nota informativa importante sui medicinali a base di carbimazolo o tiamazolo (sinonimo: metamizolo): (1) rischio di pancreatite acuta e (2) avvertenza rafforzata sulla contraccettazione successiva alla raccomandazione EMA del 14.12.2018 di armonizzare le dosi dei medicinali contenenti metamizolo e il loro uso durante la gravidanza e l'allattamento

Il metamizolo (noto anche come dipirone) è un analgesico (antidolorifico) che può anche alleviare la febbre e lo spasmo muscolare. È stato usato per molti decenni nell'UE per via orale, come supposte o per iniezione, per trattare il dolore severo e la febbre che non possono essere controllati con altri trattamenti.

Sebbene il metamizolo sia presente sul mercato da quasi un secolo, le prove dei suoi effetti in gravidanza e allattamento al seno sono scarse. La revisione ha trovato poche evidenze che possano suggerire problemi all'inizio della gravidanza e le dosi singole nei primi 6 mesi potrebbero essere accettabili se non è possibile utilizzare altri analgesici. Tuttavia, vi sono alcune prove di effetti sui reni e sulla circolazione del feto se il medicinale viene usato negli ultimi 3 mesi di gravidanza e pertanto il medicinale non deve essere usato in questo periodo. Come precauzione, il metamizolo non deve essere usato durante l'allattamento perché il bambino può ricevere elevate quantità di medicinale rispetto al peso del bambino attraverso il latte.

L'EMA ha raccomandato delle modifiche alle informazioni sul prodotto del metamizolo, anche per le indicazioni sulle dosi massime giornaliere.

Le raccomandazioni dell'EMA comprendevano l'impostazione di una dose singola massima per bocca di 1.000 mg, somministrata fino a 4 volte al giorno (dose giornaliera massima di 4.000 mg), in pazienti di età pari o superiore ai 15 anni. Il trattamento dovrebbe iniziare alla dose minima raccomandata e dovrebbe essere aumentata solo se necessario. Se somministrato per iniezione, la dose giornaliera totale non deve superare i 5.000 mg. Le dosi nei pazienti più giovani dovrebbero essere basate sul loro peso corporeo, ma alcuni prodotti potrebbero non essere adatti a causa del loro dosaggio.

Dopo un mese dalla succitata raccomandazione EMA, arriva l'allert sul rischio di pancreatite acuta che richiede la sospensione del trattamento e di evitare la riesposizione dei pazienti con storia di pancreatite acuta in seguito all'assunzione di carbimazolo/tiamazolo e di malformazioni congenite quando somministrato durante la gravidanza, in particolare nel primo trimestre e ad alte dosi. Le malformazioni segnalate includono aplasia congenita della cute (assenza di una porzione di pelle, spesso localizzata sulla testa), malformazioni cranio-facciali (atresia coanale; dismorfismo facciale), difetti della parete addominale e del tratto gastrointestinale (esonfalo, atresia esofagea, difetto del dotto onfalomesenterico), e difetto del setto ventricolare.

Si raccomanda perciò l'utilizzo di metodi contraccettivi efficaci per le donne in età fertile in trattamento con carbimazolo/tiamazolo. L'utilizzo di carbimazolo/tiamazolo durante la gravidanza deve essere limitato alle situazioni in cui non era stata ritenuta opportuna una terapia definitiva prima della gravidanza (tiroidectomia o trattamento con radioiodio) e nel caso di nuova comparsa o ricorrenza durante la gravidanza.

Il carbimazolo/tiamazolo deve essere somministrato durante la gravidanza soltanto a seguito di una rigorosa valutazione del rapporto beneficio/rischio per ogni singolo caso e solo alla dose efficace più bassa senza somministrazione supplementare di ormoni tiroidei.

Se il carbimazolo/tiamazolo viene utilizzato durante la gravidanza, si raccomanda un monitoraggio attento della madre, del feto e del neonato.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Thiamazole_carbimazole_IT_16.01.2019.pdf

21.12.2018 - Nota Informativa Importante su Xyrem® (Sodio oxibato) 500 mg/ml soluzione orale: rischio di sovradosaggio o sottodosaggio a causa di scolorimento delle tacche graduate sulla siringa dosatrice

Xyrem® è indicato per il trattamento della narcolessia con cataplessia in pazienti adulti.

Negli ultimi 3 anni, sono stati segnalati a UCB 11 reclami in cui le tacche d'inchiostro della scala sulla siringa dosatrice sono diventate illeggibili o mancanti dopo molteplici utilizzi. Non sono stati segnalati al momento eventi avversi o mancanza di efficacia, ma per il rischio di sovradosaggio o sottodosaggio, si consiglia di sostituire la siringa difettosa con una nuova.

Per i dettagli si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Xyrem_DHPC_21.12.2018.pdf

14.12.2018 - Comunicazione EMA su medicinali contenenti fosfomicina

L'EMA ha avviato una revisione dei medicinali contenenti l'antibiotico fosfomicina, che è utilizzato in alcuni stati membri dell'EU per il trattamento di una serie di infezioni batteriche. La fosfomicina, un antibiotico in uso da decenni, agisce con un meccanismo unico e, quindi, batteri resistenti ad altri antibiotici hanno meno probabilità di essere resistenti alla fosfomicina. Ci sono significative differenze tra gli Stati Membri riguardo gli usi e i dosaggi autorizzati dei medicinali contenenti fosfomicina. L'autorità tedesca dei medicinali ha richiesto una rivalutazione del ruolo della fosfomicina nel contesto di una crescente resistenza agli antibiotici. La revisione della fosfomicina è iniziata il 7 dicembre 2018 su richiesta della Germania, ai sensi dell'Articolo 31 della Direttiva 2001/83/EC.

La revisione sarà condotta dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP), responsabile per le questioni riguardanti i medicinali per uso umano, che adotterà l'opinione dell'Agenzia.

L'opinione del CHMP sarà poi inoltrata alla Commissione Europea, che emetterà una decisione finale legalmente vincolante e applicabile in tutti gli Stati Membri dell'EU.

Per i dettagli si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT-Fosfomicin_Art-31_EMA_14.12.2018.pdf

NEWS

Attivato dall'Istituto Superiore di Sanità il sito **www.vigierbe.it** per la segnalazione on-line per la fitosorveglianza che affianca il sistema in uso con la scheda cartacea.

Il sistema di sorveglianza di sospette reazioni avverse osservate dopo utilizzo di prodotti di origine naturale è attivo dal 2002, organizzato e coordinato dall'ISS in collaborazione con l'AIFA e il Ministero della Salute.

VigiErbe (www.vigierbe.it) è un portale attraverso cui segnalare, online, le sospette reazioni avverse che si verificano dopo l'assunzione di:

- integratori alimentari
- prodotti erboristici
- preparazioni magistrali (per esempio a base di cannabis per uso medico)
- medicinali omeopatici (non registrati come medicinali)
- altri prodotti di origine naturale.

Il sito, sviluppato dall'Università di Verona, è raggiungibile e utilizzabile sia da sistemi fissi che mobili e non prevede la registrazione per l'utilizzo. Ulteriori informazioni sul sistema di fitosorveglianza sono disponibili su: <http://www.epicentro.iss.it>

SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Statine: interazioni tra farmaci ed eventi avversi correlati

Stefano Bellosta, Alberto Corsini

[GIFF 2018;10\(2\):5-13](#)

L'uso delle statine è in continua crescita e circa il 25% della popolazione mondiale con più di 65 anni assume una statina a lungo termine, sia come prevenzione primaria sia come prevenzione secondaria della patologia aterosclerotica. (.....)

La sicurezza e gli effetti avversi delle statine, soprattutto nei pazienti trattati con diversi farmaci e che quindi sono a rischio di interazioni tra farmaci (drug-drug interactions, DDI), sono oggetto di una particolare attenzione.

La terapia con statine da sole in genere è ben tollerata, anche se pazienti che ricevono un altro trattamento farmacologico concomitante hanno un maggior rischio di sviluppare un evento avverso, tra cui crampi muscolari o altri sintomi muscolari associati alle statine. (.....)

Nell'esperienza clinica con le statine sono state descritte molte DDI. Il rischio di DDI varia tra i diversi principi attivi, tanto da influenzarne in modo diverso la sicurezza e la tollerabilità. Gli eventi avversi che avvengono durante il trattamento con le statine in associazione con altri farmaci in genere dipendono da un aumento delle concentrazioni plasmatiche sistemiche della statina stessa, e questo è stato descritto come un indice di potenziali effetti avversi a livello dei tessuti periferici. In particolare, le DDI con un farmaco che aumenta l'esposizione alla statina può causare un aumento del rischio di eventi avversi a livello muscolare, come comparsa di mialgia, miopatia e, molto più raramente e gravemente, rabdomiolisi. (.....)

Dal momento che molti dei pazienti trattati con le statine sono anziani e/o soffrono di co-morbilità cardio-metaboliche, questi possono ricevere la prescrizione di diversi farmaci che possono aumentare il rischio di DDI. Circa il 3% dei ricoveri ospedalieri sono causati da una DDI e la prevalenza di DDI nella popolazione anziana è di circa il 50%. Le DDI rappresentano circa il 15% di tutti gli errori di prescrizione evitabili e le loro conseguenze costituiscono un grave problema di salute nell'anziano. Inoltre, gli effetti di queste conseguenze possono essere confusi con l'aggravamento di patologie preesistenti o con una inefficacia del trattamento. Infatti, le DDI sono abbastanza comuni nei pazienti anziani e sono proporzionali al numero di farmaci e di ospedalizzazioni nell'anno precedente. (grassetto non presente nel testo originale) *

Con l'avanzare dell'età, la maggioranza dei processi fisiologici declina gradualmente, tra cui la funzionalità renale ed epatica (...) aumentando così il rischio di DDI. Inoltre, i pazienti anziani sono più facilmente propensi a soffrire di problemi muscolari causati dalle statine, dato che la massa muscolare e l'attività degli enzimi coinvolti nel metabolismo e nell'eliminazione dei farmaci si riduce con l'invecchiamento.

Occorre anche considerare che "il paziente anziano è il maggiore consumatore di farmaci da automedicazione o da banco, tra cui vitamine, minerali, nutraceutici e alimenti (come ad esempio il succo di pompelmo), che contribuiscono a rendere più complessa la terapia e anche ad aumentare il rischio di reazioni avverse conseguenti alle DDI, inclusi i sintomi muscolari associati alle statine (SAMS)." (.....)

Una domanda, che non ha ancora ricevuto una risposta adeguata, è quale tipo di reazione avversa sia correlata alle DDI con le statine. La miopatia, causata da un aumento dei livelli plasmatici circolanti delle statine in seguito alla co-somministrazione con un inibitore degli enzimi CYP, è un fenomeno molto ben

conosciuto e caratterizzato sia dal punto di vista farmacologico, sia dal punto di vista pato-fisiologico dei SAMS. **Al contrario, molto meno si sa circa la relazione tra DDI e altri effetti avversi dovuti alle statine, tra cui l'alterazione dei livelli di glucosio nel sangue e l'incidenza di nuovi casi di diabete, eventi avversi a livello cognitivo, proteinuria e tossicità epatica.** *

L'inibizione e l'induzione dell'attività degli enzimi metabolici sono importanti cause di DDI che portano a lesioni epatiche. Un accumulo di farmaco o dei suoi metaboliti può risultare potenzialmente tossico in seguito ad una inibizione competitiva e portare ad un maggior rischio di eventi avversi. Malgrado la Food and Drug Administration (FDA) americana abbia determinato che gravi lesioni epatiche dovute alle statine sono un evento raro e che un controllo periodico degli enzimi epatici non è necessario, le DDI possono alterare il profilo di tossicità di un farmaco e quindi potenzialmente risultare in epatotossicità, in particolare in pazienti anziani che possono soffrire di multi-patologie che richiedono la somministrazione di terapie multiple. Ad ogni modo, può essere difficile stabilire una relazione causale in una lesione epatica indotta da un farmaco e l'ultimo farmaco prescritto non può essere sempre il principale o l'unico agente responsabile.

Diversi farmaci sono stati identificati come inibitori del CYP3A4, tra cui antibiotici, antifungini, antidepressivi, calcio antagonisti, steroidi e antiretrovirali (vedi Tabella).

È stato di recente descritto un caso di **epatite colestatica ricorrente in un paziente trattato con l'antifungino voriconazolo***, inizialmente con lansoprazolo e in seguito con simvastatina. Il CYP2C19 è il principale enzima coinvolto nel metabolismo del voriconazolo, sebbene CYP3A4 e CYP2C9 possano anch'essi contribuire. Il voriconazolo inoltre è un forte inibitore in vivo del CYP3A4. Sulla base della sequenza degli eventi, molto probabilmente la simvastatina, che è un inibitore e substrato del CYP3A4, ha aumentato le concentrazioni di voriconazolo, che ha causato l'epatite colestatica. Infatti, l'incidenza di alterazioni degli enzimi epatici indotte da voriconazolo è direttamente proporzionale alle concentrazioni plasmatiche del voriconazolo stesso.

Anche i farmaci antiretrovirali, come gli inibitori della proteasi (PI), gli inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici e gli inibitori dell'integrasi dell'HIV possono inibire o indurre il CYP3A4. Pertanto, il potenziale per DDI ed epatotossicità dovrebbero essere considerati con attenzione durante la co-somministrazione di questi farmaci e statine.

Un **paziente sieropositivo*** trattato con diversi farmaci antiretrovirali, come darunavir (un PI e un inibitore del CYP3A4), ritonavir (un PI utilizzato come potenziatore farmacocinetico, e un inibitore del CYP3A4, BCRP e P-gp), lamivudina (un inibitore della trascrittasi inversa) e raltegravir (un inibitore dell'integrasi che non interferisce con alcun enzima che metabolizza i farmaci), **ha sviluppato insufficienza renale indotta da rabdomiolisi e tossicità epatica quando la atorvastatina è stata sostituita dalla simvastatina***. È importante sottolineare che il paziente era in trattamento anche con acido valproico che è un potente inibitore di diversi enzimi CYP.

Le DDI che portano a tossicità epatica sono importanti anche nei **pazienti soggetti a trapianto d'organo***, che spesso sono trattati con regimi immunosoppressivi basati su **inibitori della calcineurina***, tipo la

ciclosporina, che aumentano in modo significativo le concentrazioni plasmatiche della statina attraverso l'inibizione di OATP1B1, ABCB1 e CYP3A4.

Un paziente ha sviluppato una **grave epatotossicità*** dopo l'introduzione di atorvastatina in un regime immunosoppressivo basato sulla ciclosporina. Dopo la sospensione del trattamento con atorvastatina, e la sostituzione della ciclosporina con everolimus, gli enzimi epatici sono ritornati ai livelli normali.

I pazienti anziani trattati con molti farmaci dovrebbero essere rivalutati regolarmente per evitare il rischio di DDI, specialmente quei pazienti che sono trattati con farmaci a ristretto indice terapeutico. Una maggiore attenzione nella prescrizione dei trattamenti, una analisi attenta della lista dei farmaci e una rivalutazione delle indicazioni e degli effetti delle prescrizioni sono essenziali per assicurare che la polifarmacia sia ridotta ai minimi termini e che la sicurezza per il paziente sia massimizzata. *

Tabella 2 Inibitori e induttori degli enzimi coinvolti nel metabolismo delle statine (modificata da Bellosa et al. [9]).

Enzima o sistema di trasporto	Substrato	Inibitori	Induttori
CYP2C8	Fluvastatina Pitavastatina	Fluvoxamina, gemfibrozil, ketoconazolo, trimetoprim	Rifampicina
CYP2C9	Fluvastatina Pitavastatina Rosuvastatina	Amiodarone, capecitabina, cotrimoxazolo, etravirina, fluvoxamina, ketoconazolo, fluconazolo, metronidazolo, miconazolo, oxandrolone, sulfafenazolo, tigeciclina, voriconazolo, zafirlukast	Aprepitant, bosentan, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, iperico, rifampicina
Enzima o sistema di trasporto	Substrato	Inibitori	Induttori
CYP3A4	Atorvastatina Lovastatina* Simvastatina*	Acido fusidico, alprazolam, amiodarone, amlodipina, amprenavir, antidepressivi triciclici, aprepitant, atazanavir, azitromicina, bicalutamide, boceprevir, cilostazolo, cimetidina, ciprofloxacina, claritromicina, conivaptan, corticosteroidi, crizotinib, ciclosporina, danazol, darunavir, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, fluoxetina, fluvoxamina, fosamprenavir, imatinib, indinavir, isoniazide, itraconazolo, ketoconazolo, lapatinib, lopinavir, mibefradil, midazolam, nefazodone, nelfinavir, nilotinib, pazopanib, posaconazolo, ranitidina, ranolazina, ritonavir, saquinavir, sertralina, sildenafil, sirolimus, succo di pompelmo, tacrolimus, tamoxifen, telaprevir, telitromicina, ticagrelor, venlafaxina, verapamil, voriconazolo, warfarin, zileuton	Aprepitant, armodafinil, barbiturici, carbamazepina, ciclofosfamide, desametasone, fenobarbital, fenitoina, iperico, omeprazolo, pioglitazone, prednisone, rifampicina, vemurafenib
MDRP o P-gp	Atorvastatina Lovastatina Pitavastatina Pravastatina Simvastatina	Chinidina, ciclosporina, elacridar, eritromicina, itraconazolo, ketoconazolo, ritonavir, verapamil	Iperico, rifampicina
OATP1B1	Tutte le statine	Claritromicina, ciclosporina, eritromicina, gemfibrozil, gemfibrozil-O-glucuronide, indinavir, rifampicina, ritonavir, roxitromicina, saquinavir, telitromicina	
UGT	Atorvastatina Lovastatina Pravastatina Simvastatina	Ciclosporina, gemfibrozil	Rifampicina

CYP, citocromo P450; MDRP, proteina associate alla resistenza multi-farmaco; OATP, polipeptide di trasporto degli anioni organici; P-gp, P-glicoproteina; UGT, uridina glucuroniltransferasi.

* Più sensibili all'inibizione del CYP3A4.



Safety of complementary and alternative medicine in children. A 16-years retrospective analysis of the Italian Phytovigilance system database

Niccolò Lombardi ^{1,2}, Giada Crescioli ^{1,2}, Alessandra Bettiol ¹, Francesca Menniti-Ippolito ³, Valentina Maggini ⁴, Eugenia Gallo ⁵, Alessandro Mugelli ¹, Alfredo Vannacci ^{1,2}, Fabio Firenzuoli ⁴

Show more

<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152856>

Get rights and content

SICUREZZA DEI PRODOTTI DELLA MEDICINA COMPLEMENTARE E ALTERNATIVA NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA: L'ANALISI RETROSPETTIVA DEL SISTEMA ITALIANO DI FITOVIGILANZA CONDOTTO DALL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ (ISS) IN COLLABORAZIONE CON IL CENTRO DI RIFERIMENTO REGIONALE IN FITOTERAPIA (CERFIT) DI CAREGGI E L'UNIVERSITÀ DI FIRENZE.

Obiettivo dello studio è stato quello di caratterizzare le reazioni avverse associate con l'uso dei prodotti della medicina complementare e alternativa

(CAM=supplementi dietetici, medicinali omeopatici, preparazioni a base di erbe e preparazioni galeniche) in bambini e adolescenti, attraverso l'analisi delle segnalazioni inserite nel database di Fitovigilanza da gennaio 2002 a gennaio 2018. Le segnalazioni riguardanti la fascia d'età pediatrica rappresentano il 13.7% di tutte le segnalazioni contenute nel database, principalmente i report riferiscono reazioni non gravi (64%) e riguardano in particolare bambini, maschi e caucasici, tra i 2 e i 12 anni di età. Va sottolineato che nessuna delle reazioni ha comportato il decesso, sebbene in 59 casi sia stata necessaria l'ospedalizzazione l'esito finale è stato per la maggior parte dei casi un miglioramento o la risoluzione. Dall'analisi è emerso un elevato tasso di reazioni a carico della pelle e del tessuto sottocutaneo, disordini gastrointestinali e del sistema nervoso centrale. I risultati clinici e demografici sono in linea con quelli osservati nei bambini per i farmaci convenzionali. In generale, la principale ragione del ricorso ai CAM nei bambini è riconducibile alla paura di reazioni avverse correlate ai medicinali convenzionali. Infatti, gli utilizzatori di CAM considerano sicure le terapie non convenzionali in quanto "naturali", sebbene diverse analisi abbiano rilevato che il loro utilizzo si associa con reazioni avverse clinicamente significative, specialmente nella popolazione pediatrica. Alcuni studi hanno anche documentato la contaminazione di diversi CAM con metalli pesanti, come piombo e arsenico, e la risultante tossicità.

Nel campione analizzato dall'ISS, la maggior parte dei pazienti assumeva un solo CAM al momento dell'insorgenza della reazione avversa e la gravità della reazione correlava con la concomitante somministrazione di farmaci convenzionali, principalmente antibatterici per uso sistemico, farmaci per le malattie aeree ostruttive, per la tosse e il raffreddore, analgesici, antipiretici e FANS. In considerazione dell'ampia variabilità nella composizione dei CAM è difficile valutare quali fattori tra i componenti del CAM e i farmaci convenzionali sia responsabile della reazione. Tale scenario si complica se si considera che la composizione di molti CAM include più di un componente. I risultati di questa analisi hanno mostrato che l'esposizione a più di 4 componenti influenza la gravità della reazione avversa. La maggior parte dei CAM, tra l'altro, contiene diversi componenti poco caratterizzati da un punto di vista farmacocinetico e farmacodinamico che in un contesto pediatrico potrebbero esercitare multipli effetti fisiologici con modificazione del profilo di sicurezza e della gravità delle reazioni CAM-correlate. Inoltre, molti CAM sono autosomministrati senza nessuna raccomandazione da parte di un professionista sanitario e quindi senza conoscenze sulla loro efficacia e sicurezza, con il rischio non trascurabile, come evidenziato dallo studio di George e Topaz del 2013, di utilizzo in sostituzione dei medicinali allopatrici, con il rischio di inappropriata terapeutica, riduzione dell'aderenza e maggiore morbilità. Nello studio condotto dall'ISS è stato osservato, in particolare per i medicinali omeopatici un più alto rischio di reazioni avverse serie che potrebbero essere causate dalla loro inefficacia nel trattamento di condizioni morbose croniche o acute, con un conseguente peggioramento delle stesse.

In conclusione, i prodotti non convenzionali/alternativi, specialmente se costituiti da più componenti e quando somministrati contemporaneamente alle terapie convenzionali, possono rappresentare un approccio terapeutico nei bambini potenzialmente inappropriato.

N.d.R.: è possibile richiedere gli articoli in full scrivendo alla casella di posta crfv@aslteramo.it



CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA ABRUZZO

Sant'Omero
via alla Salara s.n.c.

Ruolo			
Responsabile	Ilenia Senesi	0861. 888550	ilenia.senesi@aslteramo.it
Farmacista	Ilenia De Carlo	0861. 888522	ilenia.decarlo@aslteramo.it
Referente Vaccinovigilanza	Francesca Sanità		francesca.sanita@ausl.pe.it
Farmacista	Veronica Scurti		veronica.scurti@aslteramo.it
			crfv@aslteramo.it