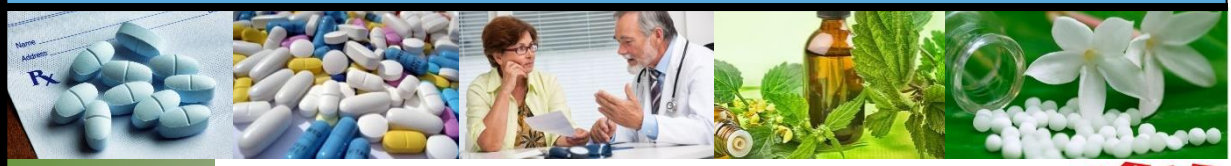
ASL VC

NEW FARMACOVIGILANZA FLASH

Vol. 6, No. 4, Aprile 2023.



Antistaminici: uso improprio tra adolescenti.

Sul social network Tik Tok, il farmaco antistaminico a base di ciproeptadina *[Periactin®]* viene consigliato impropriamente come oressigeno per l'aumento di peso a fini estetici (per ridefinire le forme del corpo, in particolare seno e glutei). Il fenomeno è emerso soprattutto in Francia e riportato da diverse testate. A tale proposito, la Societé Francaise de Pharmacologie et de Therapeutique (SFPT) ha diffuso in una nota il corretto utilizzo e gli effetti avversi del prodotto.

L'uso improprio della ciproeptadina come orossigeno è antico, ma è comunque riapparso negli ultimi anni, prima in diversi paesi del continente africano, poi in Francia. Questa pratica è attualmente trasmessa sui social network con video che promuovono l'utilizzo di questo farmaco a fini estetici, per assomigliare a determinati modelli o influencer.

La ciproeptadina è un antistaminico H1 indicato nel trattamento sintomatico delle allergie, qui utilizzato impropriamente per i suoi effetti collaterali oressigeni, ai fini dell'aumento di peso. L'uso off-label espone a molti effetti indesiderati dovuti alle sue proprietà sedative, atropiniche, adrenolitiche e antiserotonergiche; effetti il più delle volte trascurati dai pazienti utilizzatori.

La ciproeptadina, che non ha più un posto nella strategia terapeutica come antistaminico e ne vede un uso improprio, espone a numerosi effetti avversi: neurologici, psichiatrici, cardiaci, ematologici o digestivi. La SFPT ritiene che il rapporto rischio/beneficio della ciproeptadina debba essere rivalutato al fine di revocare la sua autorizzazione all'immissione in commercio ovvero di definirne un regime prescrittivo più rigido.

La ciproeptadina è un antagonista principalmente dei recettori H1, 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}. A differenza dei farmaci anoressizzanti ritirati dal mercato come il benfluorex, la dexfenfluramina e la fenfluramina, che hanno proprietà agoniste 5-HT_{2C}, la ciproeptadina ha effetti oressigeni legati all'antagonismo del recettore 5-HT_{2C}. Anche l'aumento di peso con i neurolettici antipsicotici di seconda generazione è mediato da questo meccanismo d'azione. Il recettore 5-HT_{2C} nell'ipotalamo induce un feedback negativo sul recettore della grelina GHSR1 (recettore secretagogo dell'ormone della crescita 1). Pertanto, l'antagonismo del recettore 5-HT_{2C} induce una sovraregolazione sulla via di segnalazione oressigenica mediata dalla grelina, inibendo il feedback negativo. A causa di queste proprietà farmacologiche, la ciproeptadina è un farmaco con proprietà oressigene che inducono l'aumento di peso, ricercato nei casi di uso improprio.

L'uso a fini oressigeni della ciproeptadina è stato autorizzato non appena il farmaco è entrato in commercio, negli anni '70, ma questa indicazione è stata eliminata negli anni '90. L'uso off-label è però continuato e, negli ultimi anni, è ricomparso, principalmente in alcuni paesi del continente africano, prima di arrivare in Europa.

In uno studio osservazionale sulla popolazione di Kinshasa (Repubblica Democratica del Congo), gli autori hanno riscontrato un tasso di uso improprio della ciproeptadina come oressigeno superiore al 70%. Si trattava principalmente di una popolazione di giovani donne che ne faceva uso per lunghi periodi (più di 1 anno). *[Subst Abuse Treat Prev Policy. 2016;11:7.]*

Questa pratica è ora ampiamente diffusa sui social network con video di impressionanti trasformazioni fisiche che promuovono l'uso di ciproeptadina, con decine o addirittura centinaia di migliaia di visualizzazioni. Sempre tramite social network, un farmacista promuove la ciproeptadina nel suo uso improprio senza menzionare i rischi associati all'assunzione di questo farmaco, generando nei consumatori fiducia in questo uso improprio. Alcuni account sui social network propongono anche la rivendita diretta di ciproeptadina in pastiglie o sciroppo per fini estetici. La vendita su Internet e nelle farmacie senza prescrizione medica facilitano, inoltre, l'accesso alla ciproeptadina nel contesto del misuso.

La ciproeptadina ha un meccanismo d'azione non selettivo per i recettori dell'istamina H1 ed espone a molti effetti avversi legati alle sue spiccate proprietà sedative, atropiniche, adrenolitiche e antiserotonergiche.

L'uso improprio può favorire la comparsa di effetti avversi non necessariamente noti all'utente quali sonnolenza, ridotta vigilanza, vertigini, allucinazioni, ansia, midriasi, danni al fegato (colestasi), ritenzione urinaria e insorgenza di aritmie cardiache. Sono stati segnalati anche casi di anemia e agranulocitosi.

In Italia, attualmente, il farmaco risulta carente sul mercato regolare.

Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique
https://sfpt-fr.org/pharmacofact-blog/1808-fo10-mesusage-dun-anti-histaminique-h1,-cyproheptadine-periactine-pour-la-prise-de-poids .

In questo numero.

Antistaminici: uso improprio negli adolescenti. 1
Fluorochinolonici: rispetto delle limitazioni. 2
Attenzione a desmopressina spray nasale. 2
Revisione di idrossiprogesterone caproato. 2
Inibitori dell'aromatasi e tendinopatie. 3
Evitare di prescrivere pregabalin in gravidanza. 3
Intossicazione da digossina. 3
Rischi da consumo di liquirizia. 4

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.

Antibiotici fluorochinolonici: rispetto delle limitazioni d'uso.

I medicinali a base di fluorochinoloni sono una famiglia di antibiotici ad ampio spettro che uccidono i batteri e combattono le infezioni. Sono usati per trattare alcuni tipi di infezioni gravi quando altri antibiotici non sono adatti.

Il comitato per la sicurezza dell'EMA, il PRAC, ribadisce agli operatori sanitari che l'uso di antibiotici fluorochinolonici somministrati per via orale, iniezione o inalazione deve essere limitato; ciò a causa del rischio di effetti collaterali invalidanti, di lunga durata e potenzialmente irreversibili.

Queste restrizioni sono state introdotte nel 2019, a seguito di una revisione a livello di UE su questi effetti collaterali molto rari ma gravi.

Uno studio finanziato dall'EMA ha dimostrato che sebbene l'uso di antibiotici fluorochinolonici sia diminuito, questi medicinali sono ancora prescritti al di fuori delle indicazioni raccomandate.

Le restrizioni sull'uso degli antibiotici fluorochinolonici implicano che questi medicinali non devono essere usati:

- per trattare infezioni che possono risolversi senza trattamento o che non sono gravi (come le infezioni alla gola);
- per il trattamento di infezioni non batteriche, ad es. prostatite non batterica (cronica);
- per prevenire la diarrea del viaggiatore o le infezioni ricorrenti del tratto urinario inferiore (infezioni urinarie che non si estendono oltre la vescica);
- per il trattamento di infezioni batteriche lievi o moderate, a meno che gli altri medicinali antibatterici comunemente raccomandati per queste infezioni non possano essere utilizzati.

È importante sottolineare che i fluorochinoloni devono essere evitati nei pazienti che hanno avuto in precedenza gravi effetti collaterali con un antibiotico fluorochinolonico o chinolonico. Devono essere usati con particolare cautela negli anziani, nei pazienti con malattie renali e in coloro che hanno subito un trapianto di organi perché questi pazienti sono a maggior rischio di danni ai tendini. Poiché anche l'uso di un corticosteroide con un fluorochinolone aumenta questo rischio, l'uso combinato di questi medicinali deve essere evitato.

Comunicazione EMA:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804926/2023.05.12_com-EMA_Antibiotici-fluorochinolonici_IT.pdf .

Desmopressina spray nasale: aritmia e tossicità riproduttiva.

Minirin/DDAVP 50 mcg/ml spray nasale, soluzione, medicinale contenente il principio attivo desmopressina è indicato per il trattamento di: diabete insipido ipofisario, idiopatico o sintomatico; poliuria e polidipsia post-chirurgiche, reversibili o permanenti e per la diagnosi differenziale del diabete insipido e prove di funzionalità renale. Minirin/DDAVP 50mcg/ml spray nasale, soluzione contiene l'agente stabilizzante clorbutanolo.

L'esposizione al clorbutanolo in seguito alla somministrazione endovenosa è stata associata a un prolungamento dell'intervallo QT comportando un potenziale rischio di aritmia. Studi preclinici hanno dimostrato che il clorbutanolo può causare tossicità riproduttiva.

Non è noto in che misura il clorbutanolo si renda disponibile a livello sistemico in seguito alla somministrazione nasale di Minirin/DDAVP 50mcg/ml spray nasale, soluzione ma, se completamente assorbito, l'esposizione stimata supera la soglia di esposizione giornaliera consentita (0,5 mg/giorno).

Anche se dai dati di sicurezza post commercializzazione non sono stati identificati problemi di sicurezza relativi a cardiotossicità o tossicità riproduttiva per Minirin/DDAVP 50mcg/ml spray nasale, soluzione, le informazioni del prodotto sono state aggiornate a causa della gravità dei potenziali effetti nocivi dovuti all'esposizione al clorbutanolo.

L'utilizzo del prodotto deve essere preso in considerazione solo qualora non siano disponibili formulazioni alternative di desmopressina senza clorbutanolo o queste non siano adatte all'uso.

AIFA - Nota Informativa Importante:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.03.31_NII_Minirin.pdf .

Segnalare una sospetta ADR contribuisce a raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza d'uso dei farmaci. Fallo on-line sul portale AIFA.

Revisione dei medicinali a base di idrossiprogesterone.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha avviato una revisione dei medicinali contenenti idrossiprogesterone a seguito di problemi inerenti la sicurezza e l'efficacia. Nell'UE, questi medicinali sono disponibili come idrossiprogesterone caproato e vengono somministrati con iniezioni alle donne in gravidanza per prevenire l'interruzione della gravidanza o il parto prematuro. In alcuni paesi sono anche autorizzati per il trattamento di vari disturbi ginecologici, compresi i disturbi causati dalla mancanza di progesterone.

Il comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) ha avviato questa revisione a causa di quanto emerso dai risultati di uno studio che ha suggerito che i soggetti esposti all'idrossiprogesterone caproato in utero potrebbero avere un aumentato rischio di cancro rispetto ai non esposti. Il rischio sembrava aumentare quando il medicinale veniva usato durante il primo trimestre di gravidanza e con il numero di iniezioni somministrate. L'uso di idrossiprogesterone caproato durante il secondo o terzo trimestre sembrava aumentare ulteriormente il rischio di cancro per i maschi ma non per le femmine.

I risultati di un secondo studio hanno inoltre suggerito che l'idrossiprogesterone caproato non è più efficace del placebo nel prevenire il parto prematuro ricorrente o le complicazioni mediche dovute alla prematurità nel neonato.

L'idrossiprogesterone caproato è disponibile come soluzione iniettabile in Italia con il nome commerciale Lentogest®: la specialità medicinale Proluton® Depot è stata revocata su rinuncia dell'azienda produttrice.

Comunicazione EMA:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804926/2023.05.12_com-EMA_avvio_referral_idrossiprogesterone_caproato.pdf .

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

Tendinopatia associata ad inibitori dell'aromatasi di terza generazione.

Health Canada ha riesaminato le prove sui rischi di tendinite, tenosinovite e rottura del tendine correlati all'uso di inibitori dell'aromatasi di terza generazione per determinare l'eventuale necessità di azioni normative.

Un tendine è un tessuto fibroso simile a una corda che attacca il muscolo all'osso. Una sottile guaina fibrosa circonda il tendine. I disturbi del tendine includono infiammazione del tendine (tendinite), lacerazioni del tendine (rottura del tendine) e infiammazione della guaina del tendine (tenosinovite). I disturbi ai tendini possono causare gravi limitazioni fisiche e, in alcuni casi, richiedere un intervento chirurgico.

Gli inibitori dell'aromatasi di terza generazione sono farmaci da prescrizione autorizzati per la vendita per il trattamento del cancro al seno nelle donne che hanno raggiunto la menopausa.

Ci sono attualmente 3 inibitori dell'aromatasi sul mercato canadese: Arimidex® (anastrozolo), Aromasin® (exemestane) e Femara® (letrozolo). Le versioni generiche di tutti e 3 gli inibitori dell'aromatasi sono disponibili in Canada *[gli stessi farmaci sono in commercio in Italia]*.

Health Canada ha esaminato 5 studi randomizzati controllati (RCT) che includevano un totale di 28.873 pazienti. Gli eventi segnalati di tendinite e tenosinovite, che erano infrequenti (meno dell'1%), sono stati probabilmente collegati all'uso di inibitori dell'aromatasi di terza generazione. Non è stato possibile escludere un collegamento con la rottura del tendine, evento raro (meno dello 0,1%).

Health Canada ha anche esaminato 25 case report (2 canadesi e 23 internazionali) di rottura del tendine (10 casi) e tendinite (15 casi). Dei 10 casi segnalati di rottura del tendine, 4 riguardavano l'uso di anastrozolo, 4 letrozolo e 2 exemestane (1 canadese).

La revisione canadese ha concluso che esiste probabilmente un legame tra l'uso di inibitori dell'aromatasi di terza generazione e i rischi di tendinite e tenosinovite. Non si può escludere un legame con la rottura del tendine.

Government of Canada – Health Canada:
https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00289 .

In Europa, nel mese di agosto 2019, il Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) di EMA, in relazione a letrozolo, sulla base delle prove disponibili, era giunto alla conclusione che un aggiornamento delle informazioni sul prodotto fosse giustificato in relazione alle reazioni avverse al farmaco "tendinite" (frequenza non comune) e "rottura del tendine" (frequenza rara), al fine di informare gli operatori sanitari e i pazienti in merito a tali rischi.

Modifica del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) - Paragrafo 4.4.
"Tendinite e rottura del tendine - Possono verificarsi tendinite e rotture del tendine (raro). Devono essere avviati un attento monitoraggio dei pazienti e misure appropriate (ad esempio l'immobilizzazione) per il tendine interessato.

Evitare pregabalin in gravidanza.

Pregabalin è un medicinale antiepilettico utilizzato per il trattamento del dolore neuropatico e come terapia aggiuntiva per le crisi parziali.

Le donne devono usare una contraccezione efficace se stanno assumendo pregabalin e il trattamento non deve essere prescritto alle donne in gravidanza a meno che i benefici per la madre non superino chiaramente i potenziali rischi per il nascituro.

L'avvertimento rafforzato segue i dati recenti di uno studio osservazionale nordico su oltre 2.700 donne in gravidanza esposte a pregabalin nel primo trimestre. Lo studio ha utilizzato i dati dei registri nazionali in Danimarca, Finlandia, Norvegia e Svezia e ha confrontato i bambini nati da madri che assumevano pregabalin, lamotrigina, duloxetina o nessuno di questi medicinali. Lo studio ha rilevato una maggiore prevalenza di malformazioni congenite maggiori tra i bambini esposti a pregabalin in utero rispetto ai bambini non esposti (5,9% vs. 4,1%).

In risposta a questi risultati, la categoria di gravidanza per pregabalin è stata modificata da B3 a D in Australia.

Gli operatori sanitari devono informare le donne che usano pregabalin sui potenziali rischi per il nascituro e consigliare loro di utilizzare una contraccezione efficace durante il trattamento.

Pregabalin deve essere prescritto durante la gravidanza solo se il beneficio per la paziente supera chiaramente il rischio potenziale per il feto: la paziente deve comprendere i benefici e i rischi di pregabalin ed essere consapevole delle alternative e partecipare al processo decisionale.

Australian Government – Therapeutic Goods Administration:
https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/avoid-prescribing-pregabalin-pregnancy-if-possible

Drug Saf. 2023 Apr 26. doi: 10.1007/s40264-023-01307-2.

Intossicazione da digossina.

La digossina è un glicoside cardiaco che aumenta la forza di contrazione del miocardio e riduce la conduttività all'interno del nodo atrioventricolare del cuore. Viene utilizzato nella gestione dell'insufficienza cardiaca sistolica e di alcune aritmie sopraventricolari, in particolare flutter atriale e fibrillazione.

La digossina ha un indice terapeutico ristretto e la tossicità è un problema clinico ben noto, associato a morbilità e mortalità significative. La tossicità può verificarsi a seguito di un sovradosaggio acuto e nei pazienti in terapia a lungo termine.

Le caratteristiche cliniche della tossicità sono spesso aspecifiche e i pazienti possono presentare disturbi visivi e sintomi cardiaci (aritmia), gastrointestinali (nausea, vomito, dolore addominale) e neurologici (confusione, debolezza, delirio).

I livelli sierici di digossina possono essere utilizzati per aiutare la diagnosi, ma non sono correlati in modo coerente con le manifestazioni cliniche della tossicità. I pazienti presentano un rischio maggiore di tossicità da digossina quando i livelli sierici di digossina superano i 2 ng/mL. Tuttavia, la tossicità può verificarsi anche quando i livelli sierici rientrano nell'intervallo terapeutico, specialmente in presenza di alcuni disturbi elettrolitici (ad esempio, ipokaliemia).

Esistono diversi fattori di rischio per la tossicità della digossina (compromissione renale, farmaci concomitanti, età, comorbidità, squilibri elettrolitici, malattie acute (disidratazione, insufficienza cardiaca) e i livelli sierici di digossina devono essere interpretati insieme ad altri marcatori clinici, come i livelli sierici di potassio e i test di funzionalità renale e tiroidea.

New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority (MEDSAFE). Prescriber Update 44(1): 11–13. marzo 2023.

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

Rischi da consumo di liquirizia: ipertensione e disturbi cardiaci.

Mangiare regolarmente grandi quantità di cibo contenente liquirizia può causare avvelenamenti gravi e potenzialmente letali, anche in individui sani. A seguito dei casi di avvelenamento registrati dai centri antiveleni dal 2012 al 2021, l'ANSES (Agenzia francese per la salute e la sicurezza alimentare, ambientale e sul lavoro) raccomanda di consumare la liquirizia solo saltuariamente e con moderazione.

La glicirrizina è il composto più abbondante nella radice di liquirizia. Per il suo notevole potere dolcificante, viene utilizzato in un'ampia varietà di prodotti tra cui caramelle, gomme da masticare, snack, prodotti da forno, gelati e sorbetti; si trova anche in bibite e sciroppi, bevande alcoliche a base di estratti di liquirizia (pastis, ouzo, raki, ecc.), pastis analcolici, birra e integratori alimentari.

La glicirrizina, metabolizzata fino a liberare acido glicirretico (GA), si comporta come potente inibitore competitivo della 11-beta-idrossisteroide-deidrogenasi di tipo 2 (11-beta-HSD-2), l'enzima che converte rapidamente il cortisolo a cortisone inattivo. Per queste ragioni, l'assunzione di derivati di liquirizia è stata associata ad effetti avversi quali ipopotassiemia, ritenzione di sodio, ipertensione arteriosa e miopatia fino alla rabdomiolisi. E' stato segnalato un caso di fibrillazione ventricolare (Lancet 2009; 373:1144).

Lo studio condotto dall'Agenzia francese, in collaborazione con i centri antiveleni, ha evidenziato che 64 persone sono state intossicate dopo aver consumato bevande o alimenti a base di liquirizia. Dal resoconto dell'agenzia, il 42% dei casi sono risultati gravi, con sintomi di ipertensione e disturbi cardiaci. In generale, l'evoluzione dei sintomi è risultata non eccessivamente grave con un solo caso limite che ha portato un paziente al decesso per intossicazione, in combinazione con una grave malattia al fegato.

L'ANSES ha osservato che queste intossicazioni non sono state causate da un consumo normale, ma da un uso non conforme e cronico della liquirizia. I prodotti consumati erano soprattutto bevande analcoliche (pastis senza alcool), con grandi dosi ingerite quotidianamente. Seguono bevande alcoliche (pastis, dose ingerita da 400 a 2000 ml al giorno), dolci (ad esempio consumo di una scatola

di caramelle al giorno), tisane, integratori alimentari (assunzione di 46 compresse invece di una, etc.) e lo sciroppo di liquirizia.

Mangiare regolarmente grandi quantità di alimenti contenenti liquirizia può causare gravi sintomi, anche in individui sani che non hanno mai avuto la pressione alta.

L'agenzia raccomanda di non superare i 10 mg di glicirrizina al giorno, facendo attenzione a non moltiplicare le fonti di assunzione attraverso alimenti, farmaci e prodotti del tabacco.

Inoltre, si possono verificare interazioni farmacodinamiche tra liquirizia e fludrocortisone a causa degli effetti mineralcorticoidi, ma anche tra liquirizia e farmaci che determinano una perdita di potassio, come i diuretici. Pertanto, i pazienti in trattamento con questi farmaci devono evitare il consumo regolare di liquirizia.

Può essere difficile per il consumatore sapere se il suo consumo è eccessivo a causa dell'insufficienza di informazioni presenti sull'etichettatura dei prodotti contenenti liquirizia o i suoi derivati; importante è il ruolo, in questo caso, dell'operatore sanitario.

ANSES - Rapport d'étude de toxicovigilance
https://www.anses.fr/en/system/files/Toxicovigilance2022AUTO0077Ra.pdf

ASL VC
S.S.S. Risk Management
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 e per scaricare i modelli, visitate il nostro sito Web al seguente indirizzo:

https://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza

Per inviare on-line una segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaco o a vaccino:

https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/

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!