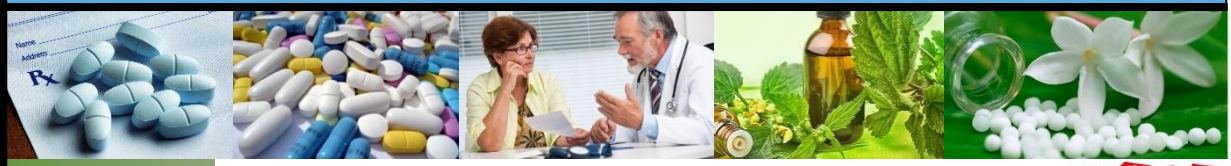
ASL VC

NEW FARMACOVIGILANZA FLASH

Vol. 6, No. 6, Settembre 2023.



Inibitori di pompa protonica e sicurezza cardiovascolare.

Negli ultimi 10 anni diversi studi osservazionali hanno evidenziato l'associazione tra uso di inibitori di pompa protonica (IPP) e aumentato rischio di eventi cardiovascolari e mortalità in pazienti con malattia cardiovascolare (CVD) pregressa, dovuto alla loro competizione con il metabolismo del clopidogrel (citocromo P450).

Shiraev e Bullen, nel 2018, hanno pubblicato una revisione sistematica condotta effettuando una ricerca di tutti gli studi, pubblicati da gennaio 1990 ad ottobre 2016, in cui fossero stati valutati gli effetti del trattamento con IPP sulla mortalità da tutte le cause e sugli eventi avversi cardiovascolari, quali infarto miocardico, ictus o eventi arteriosi periferici. Il lavoro, pur con alcuni limiti in termini di numerosità ed eterogeneità degli studi inclusi, ha dimostrato un incremento statisticamente significativo sia del tasso di mortalità da tutte le cause (OR 1,68; $IC_{95\%}$ 1,53-1,84; p< 0,001) sia degli eventi cardiovascolari (OR 1,54; $IC_{95\%}$ 1,11-2,13; p=0,01) nei pazienti trattati con IPP rispetto a quelli non esposti [1].

Diverse sono state le ipotesi formulate per mettere in evidenza i possibili meccanismi che sottendono i rischi correlati all'utilizzo degli IPP. In particolare, l'incremento del rischio cardiovascolare da IPP sembrerebbe essere correlato all'induzione da parte di questi farmaci di una disfunzione endoteliale per alterazioni a carico del pathway dell'ossido nitrico (NO), a possibili meccanismi pro-aritmici dovuti all'alterato assorbimento di calcio e magnesio farmaco-indotto o, ancora, all'inibizione dell'isoenzima CYP-2C19 esercitata dagli IPP, che nel caso di utilizzo concomitante di clopidogrel comporta una riduzione dell'attivazione di quest'ultimo e dunque del suo effetto antiaggregante piastrinico, con un incremento del rischio di eventi trombotici [2].

Recentemente, uno studio ha messo in relazione l'assunzione di PPI con l'aumento del rischio di sviluppare CVD e l'aumento di mortalità per tutte le cause, nei pazienti con diabete mellito 2 (DM2).

Obiettivo di questo studio prospettico di coorte era quello di analizzare l'associazione tra PPI e rischio di malattia coronarica (CAD), infarto miocardico (MI), insufficienza cardiaca (HF), ictus e mortalità per tutte le cause nei pazienti con DM2 inseriti nella Uk Biobank, un'ampia coorte britannica costituita da più di 500.000 soggetti di età compresa tra 37 e 73 anni, reclutati tra marzo 2006 e ottobre 2010 [3]. Outcome primario era l'associazione tra uso di PPI e sviluppo di CAD, MI, HF e ictus; outcome secondario era l'associazione tra uso di PPI e mortalità per tutte le cause.

In questo numero.

Inibitori di pompa protonica (IPP) e rischio CV.	1
Esposizione al topiramato in gravidanza.	2
Voxzogo®: nuova unità di misura.	2
Omega-3 e fibrillazione atriale.	2
Statine: rari casi di miastenia gravis.	3
Farmaci antiasma: modalità di conservazione.	3
IPP e somministrazione con alimenti.	3
La Rete Nazionale per la Dispositivo-Vigilanza.	4

Sono stati inclusi 19.229 pazienti con diagnosi di DM2, (età media 59,5 ± 7,0 anni, 59,5% di maschi), dopo esclusione dei pazienti con pregressa diagnosi di CAD, MI, HF e ictus (ischemico o emorragico).

Fra gli utilizzatori di PPI (20,53%) erano più frequenti le seguenti caratteristiche: età più elevata, sesso femminile, etnia caucasica, minor livello socio-culturale, non fumatori e non bevitori, fisicamente poco attivi, utilizzatori di clopidogrel, anti-ipertensivi, ipocolesterolemizzanti e insulina, BMI più elevato, più lunga durata del diabete, durata del sonno scarsa o prolungata (≤ 6 o ≥ 9 ore/die), CVD, ipertensione, cancro e patologie per le quali era indicato l'uso di PPI.

Durante un follow-up mediano compreso tra 10,9 e 11,2 anni, sono stati documentati 2.971 casi di CAD, 1.827 MI, 1.192 HF e 738 casi di ictus, unitamente a 2.297 decessi totali.

L'uso di PPI era significativamente associato a rischi più elevati di CAD (rapporto di rischio [HR] 1,27; $IC_{95\%}$ 1,15-1,40), IM (HR 1,34; $IC_{95\%}$ 1,18-1,52), HF (HR 1,35; $IC_{95\%}$ 1,16-1,57) e mortalità per tutte le cause (HR 1,30; $IC_{95\%}$, 1,16-1,45). Non è stata osservata alcuna associazione statisticamente significativa tra uso di PPI e ictus (HR 1,11; $IC_{95\%}$ 0,90-1,36). Le stime di rischio sono relative al modello statistico aggiustato per tutti i confondenti.

Da notare che l'associazione persiste anche dopo correzione dei dati per gravità del diabete, tipo di ipoglicemizzante, uso di anti-aggreganti e indicazione all'uso di PPI.

lo studio dimostra che l'uso dei PPI è associato ad aumentato rischio di sviluppare CVD e ad aumento di mortalità da tutte le cause nei pazienti con DM2. Dato l'uso estremamente frequente di questa classe di farmaci, sembra quindi necessario un attento monitoraggio della funzione CV nei pazienti con DM2 che li assumono.

[1] Shiraev TP, Bullen A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. Heart Lung Circ. 2018 Apr;27(4):443-450.

[2] Corsonello A et al. Adverse events of proton pump inhibitors: potential mechanisms. Curr Drug Metab. 2018;19(2):142-154.

[3] Geng T et al. Proton Pump Inhibitor Use and Risks of Cardiovascular Disease and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2023 May 17;108(6): e216-e222.

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.

Evitare l'esposizione al topiramato in gravidanza.

Il Comitato per la valutazione del rischio dell'EMA (PRAC) ha raccomandato nuove misure per evitare l'esposizione dei bambini ai farmaci contenenti topiramato nel grembo materno, poiché il farmaco può aumentare il rischio di disturbi dello sviluppo neurologico nei bambini le cui madri hanno assunto topiramato durante la gravidanza. È già noto che l'uso del topiramato nelle donne in gravidanza aumenta il rischio di difetti alla nascita.

Le raccomandazioni fanno seguito alla revisione dei dati condotta da parte del PRAC, tra cui tre recenti studi osservazionali. Due di questi studi, che hanno utilizzato in gran parte gli stessi set di dati, suggeriscono che i bambini nati da madri con epilessia e che sono stati esposti al topiramato nel grembo materno possono avere un rischio da due a tre volte superiore di disturbi del neurosviluppo, in particolare disturbi dello spettro autistico, disabilità intellettiva o disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), rispetto ai bambini nati da madri con epilessia che non assumono farmaci antiepilettici. Il terzo studio non ha evidenziato un aumento del rischio di questi esiti nei bambini nati da madri che assumevano topiramato durante la gravidanza, rispetto ai bambini nati da donne con epilessia che non assumevano farmaci antiepilettici.

Nella sua revisione, il PRAC ha confermato il noto aumento del rischio di difetti alla nascita e di crescita ridotta del nascituro quando le madri ricevono topiramato durante la gravidanza. Si verificheranno difetti alla nascita in 4-9 bambini su 100 nati da donne che assumono topiramato durante la gravidanza, rispetto a 1-3 bambini su 100 nati da donne che non assumono tale trattamento.

Il PRAC ha raccomandato anche misure aggiuntive, sotto forma di un programma di prevenzione della gravidanza, per evitare l'esposizione dei bambini al topiramato in gravidanza.

Gli operatori sanitari devono assicurarsi che tutte le pazienti che possono avere una gravidanza siano pienamente consapevoli dei rischi dell'assunzione del topiramato durante la gravidanza e della necessità di utilizzare un metodo contraccettivo efficace. Devono essere prese in considerazione opzioni terapeutiche alternative e la necessità del trattamento con topiramato deve essere rivalutata almeno annualmente.

Comunicazione EMA:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804926/2023.08.01_com-EMA_topiramato_IT.pdf

Voxzogo®: nuova unità di misura della dose (da ml a unità).

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) rende disponibile una comunicazione rivolta agli operatori sanitari su Voxzogo® (vosoritide), relativa alla modifica dell'ago per solvente e della siringa per la somministrazione, con conseguente somministrazione del prodotto in Unità (U) anziché in mL.

Voxzogo® (vosoritide) 0,4 mg - 0,56 mg - 1,2 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile è indicato per il trattamento dell'acondroplasia in pazienti di età pari o superiore a 2 anni le cui epifisi non sono chiuse.

A partire da luglio 2023, per motivi legati alla catena di approvvigionamento, le confezioni di Voxzogo® contengono nuovi aghi per solvente e nuove siringhe per la somministrazione.

Il nuovo ago per solvente è dotato di un differente meccanismo di sicurezza con un cappuccio di sicurezza attivato.

La nuova siringa di somministrazione presenta una scala graduata in unità (U) (tipicamente utilizzate per i prodotti a base di insulina) invece di una scala graduata in mL.

È importante spiegare al paziente o a chi lo assiste come misurare la dose raccomandata da somministrare con la nuova siringa, in quanto la conversione delle unità di misura non è 1:1 (dove, ad esempio 0,1 mL equivalgono a 10 U). Per la conversione dei volumi delle singole dosi da mL a U, deve essere consultata l'apposita tabella fornita da AIFA.

Non sono state apportate modifiche al dosaggio o al volume di Voxzogo® e le raccomandazioni d'uso del medicinale rimangono invariate.

AIFA - Nota Informativa Importante:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.09.04_NII_Voxzogo_IT.pdf .

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

Esteri etilici dell'acido omega-3 e fibrillazione atriale.

Il PRAC dell'EMA ha raccomandato di aggiungere la fibrillazione atriale come effetto indesiderato comune alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti esteri etilici dell'acido omega-3.

Questi medicinali sono indicati per il trattamento dell'ipertrigliceridemia, quando una modifica della dieta e dello stile di vita da sola non è sufficiente a ridurre i livelli di trigliceridi nel sangue (l'indicazione nella prevenzione secondaria dopo infarto miocardico non era favorevole ed era stata eliminata).

L'ipertrigliceridemia è un fattore di rischio per le malattie coronariche. I pazienti che assumono questi farmaci presentano spesso altre condizioni come malattie cardiovascolari e diabete.

La raccomandazione è il risultato di una valutazione unica di aggiornamento periodico sulla sicurezza (PSUSA). Il PRAC ha considerato revisioni sistematiche e meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati che hanno evidenziato un aumento del rischio di fibrillazione atriale dose-dipendente in pazienti con malattie cardiovascolari accertate o fattori di rischio cardiovascolare trattati con esteri etilici dell'acido omega-3 rispetto al placebo. Il rischio osservato è più alto con una dose di 4 g/giorno.

Se si sviluppa fibrillazione atriale, il trattamento deve essere interrotto definitivamente.

Il PRAC raccomanda ora un aggiornamento delle informazioni sul prodotto per informare gli operatori sanitari e i pazienti del rischio di fibrillazione atriale.

A breve verrà inviata una comunicazione diretta agli operatori sanitari.

Comunicazione EMA:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804926/IT_PRAC_Highlights_October_2023.pdf .

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

Inibitori della HMG-CoA reduttasi: rari casi di miastemia grave.

L'Agenzia regolatoria inglese dei farmaci (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – MHRA) chiede agli operatori sanitari di consigliare ai pazienti che assumono statine di prestare attenzione ai nuovi sintomi di miastenia gravis (MG) o al peggioramento dei sintomi di MG preesistente e di consultare un medico se questi si verificano.

Sono stati segnalati casi sospetti di nuova insorgenza o aggravamento di MG preesistente o di miastenia oculare associata all'uso di statine; l'attuale frequenza di questi eventi avversi non è nota ma, dato l'uso estensivo delle statine nella popolazione, si ritiene che le segnalazioni siano molto rare.

La maggior parte delle segnalazioni del Regno Unito rileva che il paziente si è ripreso dopo l'interruzione del trattamento con statine, mentre una minoranza ha continuato a manifestare sintomi; è stata segnalata recidiva dei sintomi quando i pazienti hanno ripreso il trattamento con la stessa statina o con una diversa.

I pazienti che presentano sospetta MG di nuova insorgenza dopo aver iniziato la terapia con statine devono essere inviati a uno specialista in neurologia; potrebbe essere necessario interrompere il trattamento con statine a seconda della valutazione dei benefici e dei rischi individuali.

È necessario consigliare ai pazienti con MG preesistente di prestare attenzione al peggioramento dei sintomi durante l'assunzione di una statina. Potrebbe essere necessario interrompere il trattamento con statine a seconda della valutazione dei benefici e dei rischi individuali.

La miastenia grave o miastenia gravis (MG) è una rara malattia neuromuscolare autoimmune a lungo termine caratterizzata da debolezza fluttuante dei muscoli volontari che controllano i movimenti oculari, l'espressione facciale, il parlare, la deglutizione, il movimento degli arti e la respirazione. I sintomi includono palpebre cadenti, visione doppia, problemi di masticazione o deglutizione, disturbi del linguaggio, debolezza degli arti e mancanza di respiro.

La MG può colpire persone di qualsiasi età, generalmente si osserva nelle donne sotto i

40 anni e negli uomini sopra i 60 anni. Il trattamento farmacologico, di solito, può aiutare a tenere sotto controllo i sintomi.

Sono stati identificati diversi fattori scatenanti che possono aggravare i sintomi (stress, stanchezza, infezioni, attività fisica eccessiva, interventi chirurgici, cambiamenti nei trattamenti immunomodulatori e medicinali).

Alcuni medicinali che sono stati associati al peggioramento dei sintomi includono diversi gruppi di antibiotici (fluorochinoloni, macrolidi, aminoglicosidi) e i beta-bloccanti.

Drug Safety Update.
Volume 17, issue 12: September 2023: 3.

Farmaci anti-asma: corrette modalità di conservazione.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) richiama l'attenzione sulle modalità di conservazione dei farmaci per la terapia dell'asma a base di beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato diidrato in "soluzione pressurizzata per inalazione".

La precisazione si è resa necessaria in base alla segnalazione dei casi di alcuni pazienti che avevano ricevuto da farmacisti la raccomandazione di riporre in frigorifero questi medicinali dopo l'acquisto.

La preoccupazione rispetto a tale prassi è presumibilmente legata alla possibilità che il paziente conservi il medicinale in frigorifero anche in caso di confezione contenente un solo inalatore e, soprattutto, anche durante l'uso, dopo il primo utilizzo dell'inalatore, contrariamente a quanto chiaramente indicato nel Foglio Illustrativo (FI). E ciò potrebbe favorire un utilizzo non corretto del prodotto e indurre il paziente a non portare con sé il medicinale o ad assumerlo conservato a basse temperature, con il conseguente rischio di sviluppare tosse e broncocostrizione.

I farmacisti devono informare i pazienti nel modo più chiaro possibile, sulle modalità di conservazione, raccomandando sempre di seguire le istruzioni riportate nel FI; nello specifico:

- Confezione singola (un contenitore da 120 erogazioni). Da non usare per più di 3 mesi dopo la data di acquisto in farmacia e mai dopo la data di scadenza stampata sulla confezione e sull'etichetta. Non conservare l'inalatore a temperatura > di 25°C.
- Confezione doppia (due contenitori da 120 erogazioni). Prima dell'uso: conservare l'inalatore in frigorifero (2 ° C – 8 °C); dopo il primo utilizzo: non conservare l'inalatore a temperatura > di 25°C per un massimo di 3 mesi.

AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco

Inibitori di pompa protonica: miscela con alimenti a rischio.

La Food and Drug Administration (FDA) statunitense segnala che miscelare farmaci con alcuni alimenti può influire sia sulla velocità di dissoluzione del farmaco nel tratto gastrointestinale sia sulla sua potenza e può persino portare a effetti collaterali indesiderati.

In particolare, assumere l'inibitore di pompa protonica pantoprazolo sodico, capsule o granuli miscelabili con cibi morbidi o bevande, aggiunto a cibi con pH alto (es. latte), ne inficia l'efficacia; funziona, invece, correttamente con salsa di mele o succo di mela.

I ricercatori del CDER (Center for Drug Evaluation and Research) in un recente studio sul modo migliore per assumere inibitori di pompa protonica (pantoprazolo) sciolti in alimenti, hanno scoperto che il pH del cibo e il periodo di tempo in cui è stato miscelato con il farmaco influiscono sulle prestazioni del farmaco.

Quando i ricercatori hanno mescolato il farmaco in veicoli alimentari a basso pH (salsa di mele o succo di mela), il farmaco ha funzionato in modo simile al gruppo di controllo. Al contrario, veicoli alimentari a pH elevato (come il latte), con un lungo tempo di contatto (ad es. 120 minuti) hanno causato il rilascio prematuro del farmaco, la sua degradazione e la perdita di prestazioni. È interessante notare che i farmaci miscelati negli alimenti ad alto pH per brevi periodi di tempo, come 30 o 60 minuti, hanno avuto pochi cambiamenti nelle prestazioni.

È importante utilizzare i veicoli alimentari raccomandati per la somministrazione e i pazienti devono ingerire tutta la miscela veicolo alimentare-farmaco per ottenere tutti i benefici del farmaco, immediatamente dopo aver preparato la miscela stessa.

Food and Drug Administration:
https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/laboratory-study-shows-oral-antacid-drug-performs-differently-when-mixed-various-food-vehicles .

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

È nata la Rete Nazionale per la Dispositivo-Vigilanza.

Il Decreto del Ministero della Salute 31 marzo 2022 ha istituito la Rete Nazionale per la Dispositivo-Vigilanza e il sistema informativo a supporto della stessa.

La Rete è finalizzata allo scambio tempestivo e capillare delle informazioni riguardanti gli incidenti e le azioni di sicurezza che coinvolgono dispositivi medici, dispositivi medico-diagnostici in vitro e dispositivi senza destinazione d'uso medica.

Sono coinvolti nella rete di dispositivo-vigilanza l'operatore sanitario (OS), il responsabile locale della vigilanza (RLV), il responsabile regionale della vigilanza (RRV) e il Ministero della Salute – Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico (MdS).

L'OS è colui che, nell'esercizio delle sue funzioni, rileva gli eventi che possono essere qualificati come incidenti.

Il RLV svolge le seguenti attività: funge da punto di contatto tra l'OS e il RRV; supporta, se necessario, l'OS nella segnalazione di incidente; valuta e valida quest'ultima, informa il fabbricante, anche per il tramite del proprio distributore, dell'avvenuto incidente; fornisce informazioni sulle eventuali misure di sicurezza ed azioni da intraprendere definite dal fabbricante coordinandosi con il RRV.

L'attività di dispositivo-vigilanza è svolta garantendo una efficace sinergia tra farmacisti, ingegneri clinici e tutte le altre figure coinvolte nel processo nonché il coordinamento con il servizio per la gestione del rischio clinico.

L'OS inserisce tempestivamente, e comunque non oltre **dieci giorni** da quando è venuto a conoscenza dell'evento, nel sistema informativo a supporto della rete di dispositivo-vigilanza, le informazioni relative all'**incidente grave**.

Il RLV valida la segnalazione dell'OS tempestivamente e, comunque, non oltre tre giorni lavorativi dalla data di ricezione del messaggio automatico generato dall'inserimento delle informazioni da parte dell'OS.

L'OS può inserire nel sistema informativo a supporto della rete le informazioni relative all'**incidente non grave** con le stesse modalità dell'incidente grave, preferibilmente entro **30 giorni**; la segnalazione deve essere inoltrata, comunque, al fabbricante nei termini previsti.

Inquadra il codice QR per segnalare un INCIDENTE con Dispositivo Medico

Si intende per «incidente» (Regolamento UE 2017/745) qualsiasi malfunzionamento o alterazione delle caratteristiche o delle prestazioni di un dispositivo messo a disposizione sul mercato, compreso l'errore d'uso determinato dalle caratteristiche ergonomiche, come pure qualsiasi inadeguatezza nelle informazioni fornite dal fabbricante e qualsiasi effetto collaterale indesiderato.

Si intende per «incidente grave» (Regolamenti UE 2017/745 e 2017/746) qualsiasi incidente che, direttamente o indirettamente, ha causato, può aver causato o può causare una delle seguenti conseguenze: il decesso di un paziente, di un utilizzatore o di un'altra persona; il grave deterioramento, temporaneo o permanente, delle condizioni di salute del paziente, dell'utilizzatore o di un'altra persona; una grave minaccia per la salute pubblica.

La segnalazione degli incidenti è un obbligo per gli operatori sanitari e la violazione prevede una sanzione amministrativa pecuniaria (art. 27, c. 45, D.Lgs. 5/8/2022, n. 137).

Decreto del Ministero della Salute 31/3/2022 – G.U. Serie generale n. 90 del 16/4/2022.

ASL VC
S.S.S. Risk Management
c.so M. Abbiate, 21
13100 VERCELLI

Telefono:
+39 0161 593120

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!