

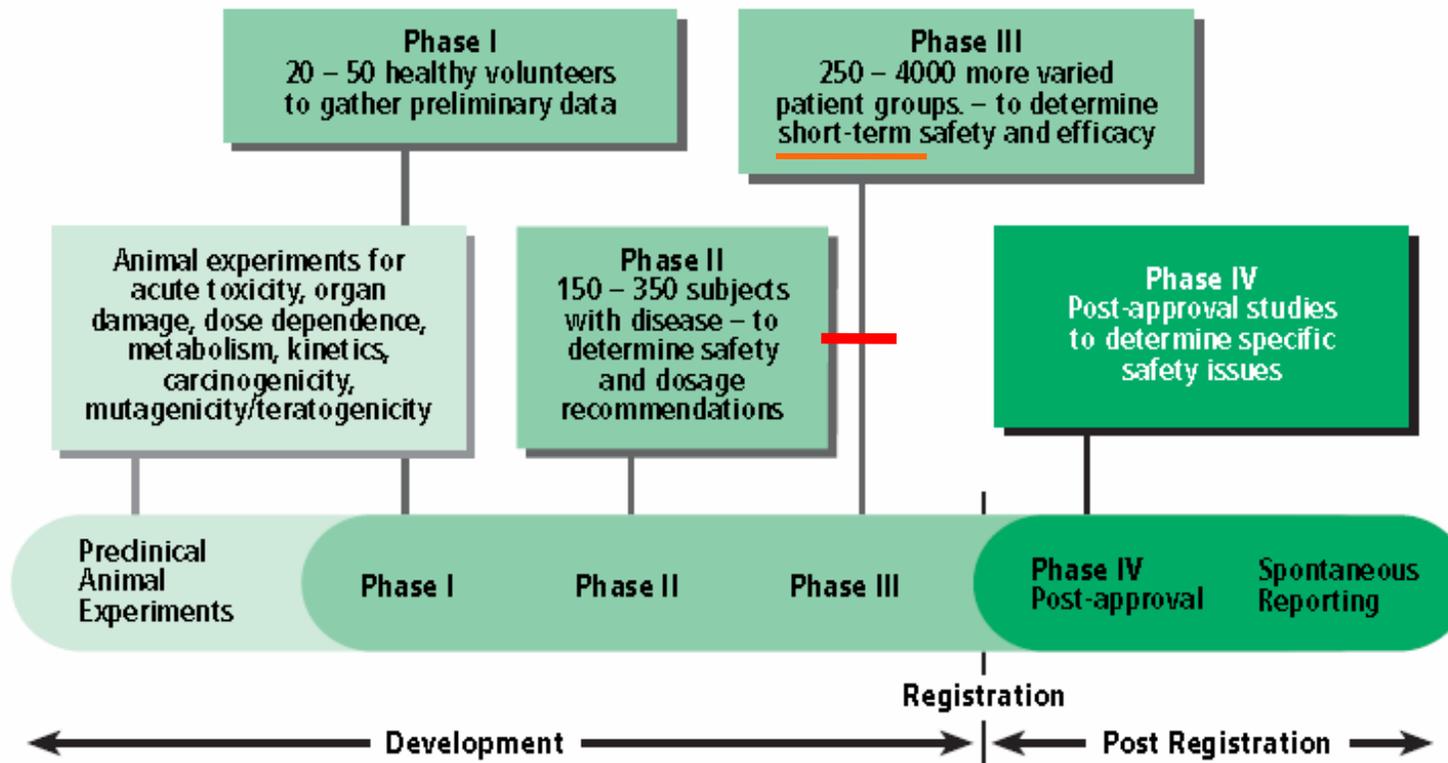


Le nuove prospettive della Farmacovigilanza e della Dispositivovigilanza in Ospedale

Dott. Pierluigi Ballardini

Lagosanto, 17 Aprile 2013

Figure 1 Clinical development of medicines



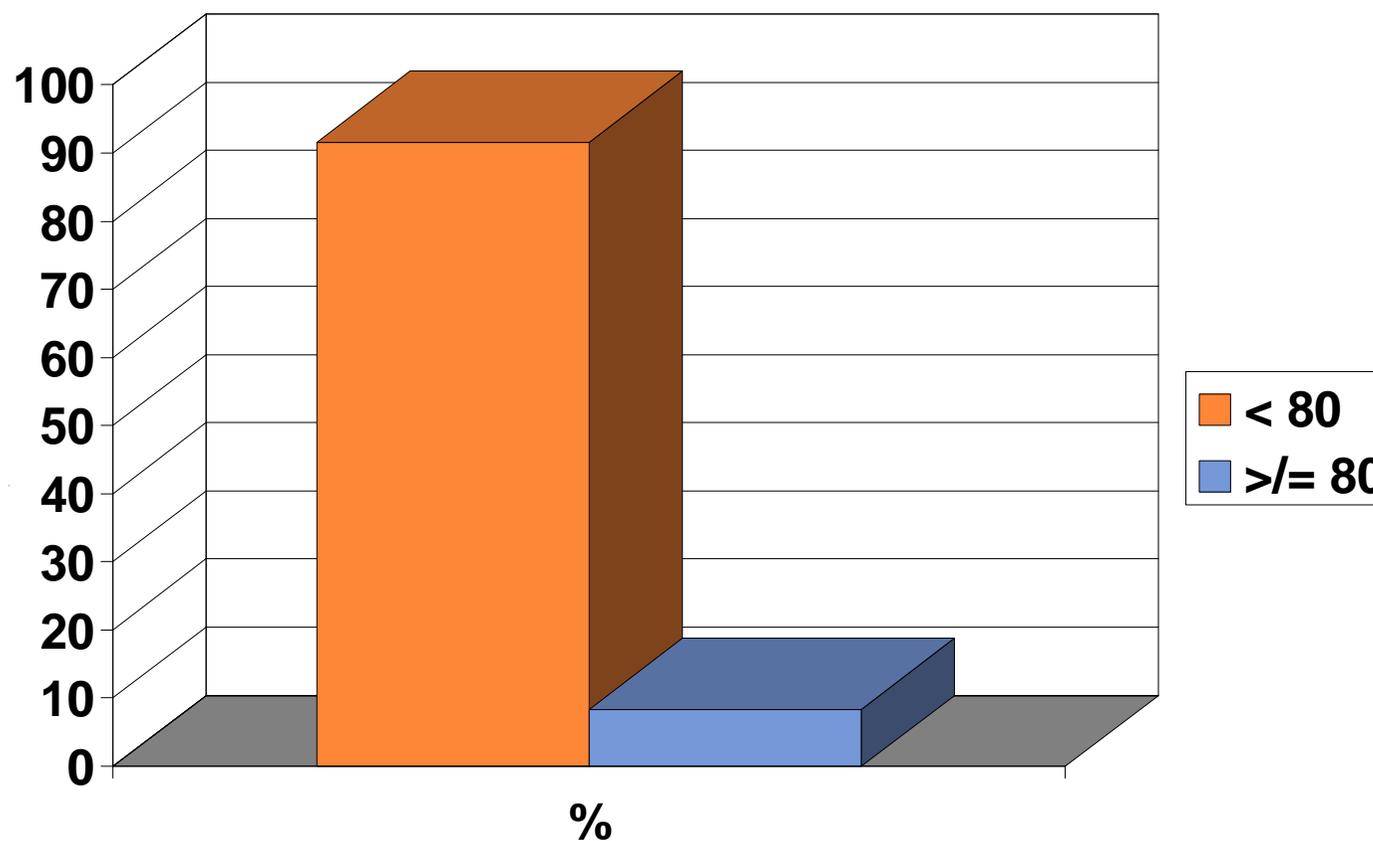
Quale chemioterapia adiuvante per la paziente anziana ad alto rischio?

Scarsamente rappresentata la popolazione anziana negli studi clinici

Studio	Età (mediana)
Rochè H - PACS 01 trial (JCO 2006)	50
Fountzilas G (Ann Oncol 2005)	52 (braccio A) 54 (braccio B)
Martin M (NEJM 2005)	49
Evans TR (JCO 2005)	48
Jones SE (JCO 2006)	52
Henderson IC (JCO 2003)	> 60 = 13 %
Mamounas EP (JCO 2005)	=/> 60: 16%

**Chemioterapia
Adiuvante:
Studi clinici con
Taxani**

Percentuale di pz. con età ≥ 80 anni trattati in regime di DH



Eur J Clin Pharmacol. 2000 Sep;56(6-7):501-9.

The consumption of drugs by 75-year-old individuals living in their own homes.

Barat I, Andreassen F, Damsgaard EM.

Geriatric Department C, Marselisborg Hospital, Aarhus C, Denmark. i.b@dadlnet.dk

Studio su 492
soggetti di 75 anni

Ogni persona assume mediamente di **4,2** tipi di Farmaci differenti (prescritti dal curante) + **2.5** farmaci " da banco"

25% dei farmaci prescritti vengono assunti senza che il GP ne sia conoscenza

Reazioni avverse
a farmaci

Numero di
farmaci assunti

Interazioni

Il caso clinico

News in tema di sicurezza
dei farmaci nelle segnalazioni
dei Professionisti Sanitari
della provincia di Ferrara

- Un uomo di 53 anni con ipertensione, coronaropatia e ipercolesterolemia era in trattamento con **nitrati, diltiazem, enalapril e lovastatina**.
- Dopo alcuni mesi di terapia, il paziente cominciò a manifestare segni e sintomi di miopatia.
- Egli lamentava **dolore alle gambe ed alle braccia** così violento da impedirgli di lavorare.

(Ahmad S. Ann
Heart J.
1993;126:149
4-5).



Le indagini...

- Un'elettromiografia rivelò una miopatia.
Valori di CPK di 4000 U/L.
- Una settimana dopo aver sospeso l'assunzione di lovastatina e diltiazem, la miopatia del paziente migliorò.
- Fu iniziata nuovamente la terapia con lovastatina senza alcun sintomo di miopatia.
- Quando fu reintrodotta in terapia il diltiazem i livelli di CK aumentarono nuovamente e ricomparve la miopatia.

Le prove inchiodano il colpevole...

Basandosi sul rationale che la miopia del paziente non si era presentata fino a quando il **diltiazem** non era stato aggiunto al regime terapeutico, l'autore attribuisce al diltiazem la responsabilità della miopia.

Le prove inchiodano il colpevole...

Ma siamo proprio sicuri ?
Riapriamo le indagini...



La svolta...

Il diltiazem è un inibitore del **CYP3A4**

e provoca un innalzamento della concentrazione plasmatica della lovastatina, in quanto ne blocca il metabolismo...

INHIBITORS

Inhibitors compete with other drugs for a particular enzyme thus affecting the optimal level of metabolism of the substrate drug which in many cases affect the individual's response to that particular medication, e.g. making it ineffective.

- A **Strong inhibitor** is one that causes a > 5-fold increase in the plasma AUC values or more than 80% decrease in clearance.
- A **Moderate inhibitor** is one that causes a > 2-fold increase in the plasma AUC values or 50-80% decrease in clearance.
- A **Weak inhibitor** is one that causes a > 1.25-fold but < 2-fold increase in the plasma AUC values or 20-50% decrease in clearance.
- All other inhibitors.

FDA preferred¹ and acceptable² inhibitors for in vitro experiments.*

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
<ul style="list-style-type: none"> ■ fluvoxamine ■ ciprofloxacin 	<ul style="list-style-type: none"> thiotepa ticlopidine² 	<ul style="list-style-type: none"> ■ gemfibrozil² ■ trimethoprim² ■ glitazones ■ montelukast¹ ■ quercetin¹ 	<ul style="list-style-type: none"> ■ fluconazole² ■ amiodarone ■ fenofibrate ■ fluvastatin ■ fluvoxamine² ■ isoniazid ■ lovastatin ■ phenylbutazone ■ probenicid ■ sertraline ■ sulfamethoxazole ■ sulfaphenazole¹ ■ teniposide ■ voriconazole ■ zafirlukast 	PPIs: <ul style="list-style-type: none"> ■ lansoprazole ■ omeprazole² ■ pantoprazole ■ rabeprazole <ul style="list-style-type: none"> ■ chloramphenicol ■ cimetidine ■ felbamate ■ fluoxetine ■ fluvoxamine ■ indomethacin ■ ketoconazole ■ modafinil ■ oxcarbazepine ■ probenicid ■ ticlopidine² ■ topiramate 	<ul style="list-style-type: none"> ■ bupropion ■ cinacalcet ■ fluoxetine ■ paroxetine ■ quinidine¹ ■ duloxetine ■ sertraline ■ terbinafine ■ amiodarone ■ cimetidine ■ celecoxib ■ chlorpheniramine ■ chlorpromazine ■ citalopram ■ clemastine ■ clomipramine ■ cocaine ■ diphenhydramine ■ doxepin ■ doxorubicin ■ escitalopram ■ halofantrine ■ histamine H1 receptor antagonists ■ hydroxyzine ■ levomepromazine ■ methadone ■ metoclopramide ■ mibefradil ■ midodrine ■ moclobemide ■ perphenazine ■ ranitidine ■ reduced-haloperidol ■ ritonavir ■ ticlopidine ■ tripelennamine 	<ul style="list-style-type: none"> ■ diethyl-dithiocarbamate² ■ disulfiram 	HIV Antivirals: <ul style="list-style-type: none"> ■ indinavir ■ nelfinavir ■ ritonavir ■ clarithromycin ■ itraconazole¹ ■ ketoconazole¹ ■ nefazodone ■ saquinavir ■ telithromycin ■ aprepitant ■ erythromycin ■ fluconazole ■ grapefruit juice ■ verapamil² ■ diltiazem ■ cimetidine ■ amiodarone ■ NOT azithromycin ■ chloramphenicol ■ boceprevir ■ ciprofloxacin ■ delaviridine ■ diethyl-dithiocarbamate ■ fluvoxamine ■ gestodene ■ imatinib ■ mibefradil ■ mifepristone ■ norfloxacin ■ norfluoxetine ■ starfruit ■ telaprevir ■ voriconazole

**La soluzione:
il colpevole ed il suo complice**

Il diltiazem è accusato di favoreggiamento:
bloccando il metabolismo della lovastatina ne ha
aumentato i livelli plasmatici favorendo
l'insorgenza della miopatia

Le Conclusioni

L'attribuzione (errata) dell'evento indesiderato al diltiazem, è un esempio istruttivo della tendenza ad identificare l'ultimo farmaco aggiunto in terapia come quello nocivo.

Nel caso illustrato, l'attribuzione al diltiazem della responsabilità dell'evento indesiderato, pone in evidenza quanto spesso siano sottovalutate le **interazioni tra farmaci**.



Il caso clinico

News in tema di sicurezza
dei farmaci nelle segnalazioni
dei Professionisti Sanitari
della provincia di Ferrara

- Un autista di autobus di 60 anni, affetto da depressione, era in trattamento con **fluoxetina** (20 mg/die).
- Dopo 3 settimane non vi era stato nessun risultato terapeutico.
- Il medico curante decise pertanto di passare immediatamente all'**amitriptilina** (150 mg/die).
- Durante le settimane successive il paziente divenne progressivamente più confuso tanto da essere **ricoverato** in un reparto di

Le indagini

- Non vi erano segni o sintomi di disordine neurologico focale
Fu eseguita un TAC che non dimostrò anomalità.
- Si concluse che il paziente soffriva di una forma transitoria di ischemia cerebrale.
Si raccomandò il ritiro della patente di guida al paziente.

Ma siamo proprio sicuri ?
Riapriamo le indagini...



Un nuovo sospetto...

La **fluoxetina** e il suo metabolita attivo **norfluoxetina** sono potenti **inibitori del CYP2D6**,
così durante la terapia con fluoxetina i metabolizzatori normali modificano il fenotipo a metabolizzatori deboli.

L'**amitriptilina** è metabolizzata dal **CYP2D6**

Altre prove a carico...

La fluoxetina ha un'emivita di eliminazione di circa 1 settimana e la norfluoxetina di quasi 3 settimane, il che significa che il CYP2D6 rimane completamente bloccato per diverse settimane dopo la sospensione del farmaco.

La soluzione

Il corretto modo di trattare il paziente era di somministrare l'amitriptilina alla dose di 50 mg/die per le prime 2 settimane e incrementare gradualmente la dose sotto la guida di frequenti misurazioni delle concentrazioni plasmatiche.

*Caso clinico AUSL Fe
Da scheda di
segnalazione ADR*

Dati Paziente	Uomo - 74
Descrizione reazione	Torsione di punta con tratto QT allungato
Farmaco sospetto	— Amiodarone
Gravita'	Grave - ospedalizzazione
Farmaci concomitanti	Tamoxifene, Levosulpiride, Citalopram, Risperidone
Condizioni concomitanti	Ipokaliemia

cos' è l' intervallo QT

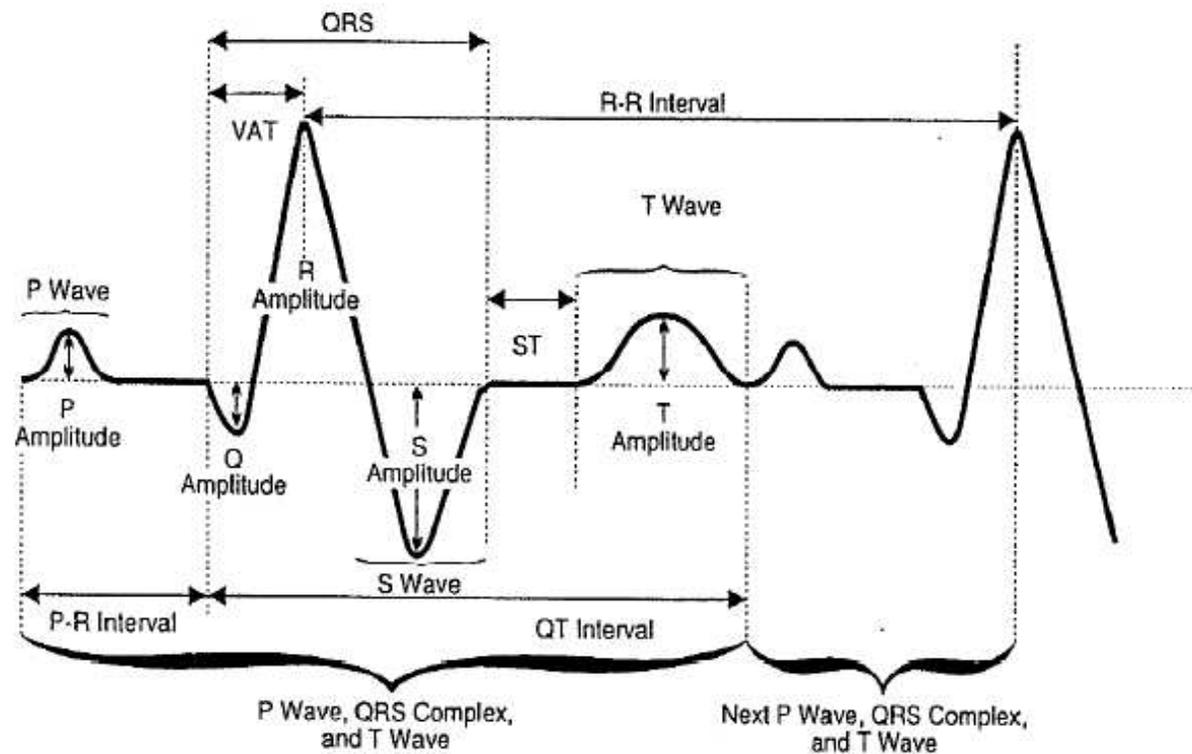
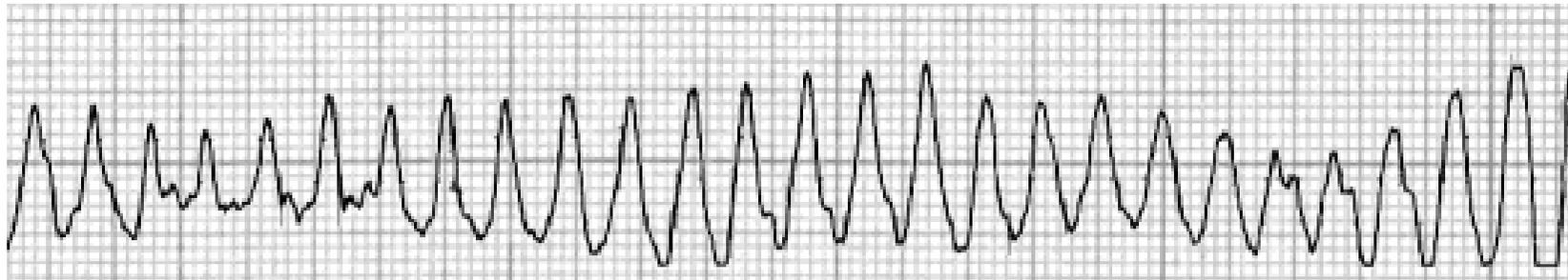


Figure 1. A typical ECG signal consists of the P wave, QRS complex, and T wave. The duration and strength (amplitude) of these pulses directly correspond to the condition of the conduction pathways within the heart.

Torsione di punta



FATTORI DI RISCHIO per l'insorgenza di Torsione di Punta associata a prolungamento del tratto QT

Più frequentemente individuati :

- Sesso femminile
- Forme genetiche (LQT1-LQT2 -LQT3)
- Patologie cardiache (ipertrofia ventricolare, insufficienza cardiaca cronica, cardiomiopatie)
- Ipokaliemia, ipocalcemia, ipomagnesemia
- Aumento del livello ematico di determinati farmaci (per metabolismo ridotto o sovradosaggio)
- Interazioni tra farmaci (uso concomitante di farmaci che prolungano il tratto QT)



Farmaci con rischio potenziale di allungare tratto st

<p>Farmaci cardiovascolari</p> <p>Amiodarone Chinidina Disopiramide Dobutamina Dopamina Efedrina Epinefrina Flecainide Ibutilide Indapamide Isradipina Midodrina Norepinefrina Sotalolo</p>	<p>Farmaci SNC</p> <p>Aloperidolo Amitriptilina Citalopram Cloralio idrato Clorpromazina Clomipramina Droperidolo Felbamato Fluoxetina Galantamina Imipramina Levomepromazina Litio Metadone Metilfenidato Nortriptilina</p>	<p>Olanzapina Paroxetina Quetiapina Risperidone Sertindolo Sertralina Tioridazina Tizanidina Trimipramina Venlafaxina</p> <p>Farmaci GI</p> <p>Dolasetron Domperidone Granisetron Ondansetron</p>	<p>Farmaci respiratorio</p> <p>Salbutamolo Salmeterolo Terbutalina</p> <p>Farmaci antibatterici</p> <p>Azitromicina Ciprofloxacina Claritromicina Eritromicina Levofloxacina Moxifloxacina Ofloxacina Cotrimossazolo</p> <p>Farmaci antivirali</p> <p>Amantidina Foscarnet</p>	<p>Farmaci antiparassitari</p> <p>Cloroquina Meflochina Pentamidina</p> <p>Farmaci antimicotici</p> <p>Fluconazolo Itraconazolo Ketoconazolo Voriconazolo</p>	<p>Farmaci decongestionanti nasali e antistaminici</p> <p>Fenilefrina Fenilpropanolamina Pseudoefedrina Terfenadina</p> <p>Altri farmaci</p> <p>Alfuzosina Octreotide Sibutramina Tacrolimus Tamoxifene Vardenafil</p>
---	--	---	---	---	---

Importante segnalare qualsiasi sospetta alterazione cardiaca da farmaci per aumentare le conoscenze

Il nostro paziente era in terapia con 4 farmaci che possono indurre il prolungamento del QT evidenziati con il cerchio rosso nella diapositiva precedente ed aveva ipokaliemia, ulteriore fattore predisponente.

I farmaci sospetti SONO 4 !