

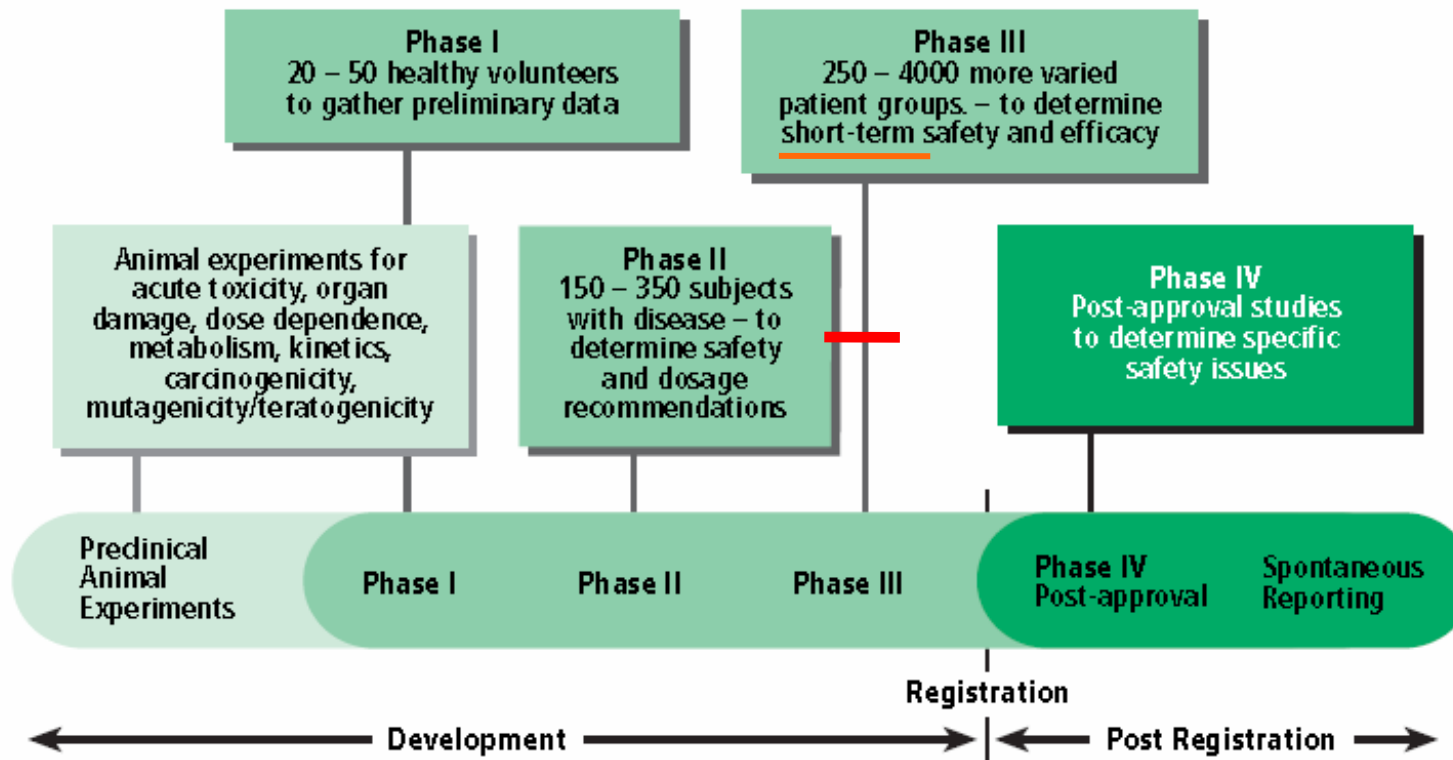
SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

# Le nuove prospettive della Farmacovigilanza e della Dispositivovigilanza in Ospedale

Dott. Vincenzo Maria Monda

Cento, 14-21 Ottobre 2013

**Figure 1 Clinical development of medicines**



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, Andreasen 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 MMG ne sia a conoscenza

# Reazioni avverse a farmaci

E' importante considerare:

- ✓ Numero di farmaci assunti
- ✓ Interazioni farmacologiche





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;126:1494-5).



## 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.



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 preferred<sup>1</sup> and acceptable<sup>2</sup> inhibitors for in vitro experiments.\*

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <a href="#">fluvoxamine</a></li> <li>■ <a href="#">ciprofloxacin</a></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><a href="#">thiotepa</a></li> <li><a href="#">ticlopidine</a><sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <a href="#">gemfibrozil</a><sup>2</sup></li> <li>■ <a href="#">trimethoprim</a><sup>2</sup></li> <li>■ <a href="#">glitazones</a></li> <li>■ <a href="#">montelukast</a><sup>1</sup></li> <li>■ <a href="#">quercetin</a><sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <a href="#">fluconazole</a><sup>2</sup></li> <li>■ <a href="#">amiodarone</a></li> <li>■ <a href="#">fenofibrate</a></li> <li>■ <a href="#">fluvastatin</a></li> <li>■ <a href="#">fluvoxamine</a><sup>2</sup></li> <li>■ <a href="#">isoniazid</a></li> <li>■ <a href="#">lovastatin</a></li> <li>■ <a href="#">phenylbutazone</a></li> <li>■ <a href="#">probenicid</a></li> <li>■ <a href="#">sertraline</a></li> <li>■ <a href="#">sulfamethoxazole</a></li> <li>■ <a href="#">sulfaphenazole</a><sup>1</sup></li> <li>■ <a href="#">teniposide</a></li> <li>■ <a href="#">voriconazole</a></li> <li>■ <a href="#">zafirlukast</a></li> </ul>	PPIs: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <a href="#">lansoprazole</a></li> <li>■ <a href="#">omeprazole</a><sup>2</sup></li> <li>■ <a href="#">pantoprazole</a></li> <li>■ <a href="#">rabeprazole</a></li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <a href="#">chloramphenicol</a></li> <li>■ <a href="#">cimetidine</a></li> <li>■ <a href="#">felbamate</a></li> <li>■ <a href="#">fluoxetine</a></li> <li>■ <a href="#">fluvoxamine</a></li> <li>■ <a href="#">indomethacin</a></li> <li>■ <a href="#">ketoconazole</a></li> <li>■ <a href="#">modafinil</a></li> <li>■ <a href="#">oxcarbazepine</a></li> <li>■ <a href="#">probenicid</a></li> <li>■ <a href="#">ticlopidine</a><sup>2</sup></li> <li>■ <a href="#">topiramate</a></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <a href="#">bupropion</a></li> <li>■ <a href="#">cinacalcet</a></li> <li>■ <a href="#">fluoxetine</a></li> <li>■ <a href="#">paroxetine</a></li> <li>■ <a href="#">quinidine</a><sup>1</sup></li> <li>■ <a href="#">duloxetine</a></li> <li>■ <a href="#">sertraline</a></li> <li>■ <a href="#">terbinafine</a></li> <li>■ <a href="#">amiodarone</a></li> <li>■ <a href="#">cimetidine</a></li> <li>■ <a href="#">celecoxib</a></li> <li>■ <a href="#">chlorpheniramine</a></li> <li>■ <a href="#">chlorpromazine</a></li> <li>■ <a href="#">citalopram</a></li> <li>■ <a href="#">clemastine</a></li> <li>■ <a href="#">clomipramine</a></li> <li>■ <a href="#">cocaine</a></li> <li>■ <a href="#">diphenhydramine</a></li> <li>■ <a href="#">doxepin</a></li> <li>■ <a href="#">doxorubicin</a></li> <li>■ <a href="#">escitalopram</a></li> <li>■ <a href="#">halofantrine</a></li> <li>■ <a href="#">histamine H1 receptor antagonists</a></li> <li>■ <a href="#">hydroxyzine</a></li> <li>■ <a href="#">levomepromazine</a></li> <li>■ <a href="#">methadone</a></li> <li>■ <a href="#">metoclopramide</a></li> <li>■ <a href="#">mibefradil</a></li> <li>■ <a href="#">midodrine</a></li> <li>■ <a href="#">moclobemide</a></li> <li>■ <a href="#">perphenazine</a></li> <li>■ <a href="#">ranitidine</a></li> <li>■ <a href="#">reduced-haloperidol</a></li> <li>■ <a href="#">ritonavir</a></li> <li>■ <a href="#">ticlopidine</a></li> <li>■ <a href="#">tripelennamine</a></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <a href="#">diethyl-</a></li> <li>■ <a href="#">dithiocarbamate</a><sup>2</sup></li> <li>■ <a href="#">disulfiram</a></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ HIV Antivirals:               <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <a href="#">indinavir</a></li> <li>■ <a href="#">nelfinavir</a></li> <li>■ <a href="#">ritonavir</a></li> </ul> </li> <li>■ <a href="#">clarithromycin</a></li> <li>■ <a href="#">itraconazole</a><sup>1</sup></li> <li>■ <a href="#">ketoconazole</a><sup>1</sup></li> <li>■ <a href="#">nefazodone</a></li> <li>■ <a href="#">saquinavir</a></li> <li>■ <a href="#">telithromycin</a></li> </ul> <div style="border: 2px solid blue; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <a href="#">aprepitant</a></li> <li>■ <a href="#">erythromycin</a></li> <li>■ <a href="#">fluconazole</a></li> <li>■ <a href="#">grapefruit juice</a></li> <li>■ <a href="#">verapamil</a><sup>2</sup></li> <li>■ <a href="#">diltiazem</a></li> </ul> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <a href="#">cimetidine</a></li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <a href="#">amiodarone</a></li> <li>■ <a href="#">NOT azithromycin</a></li> <li>■ <a href="#">chloramphenicol</a></li> <li>■ <a href="#">boceprevir</a></li> <li>■ <a href="#">ciprofloxacin</a></li> <li>■ <a href="#">delaviridine</a></li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <a href="#">diethyl-</a></li> <li>■ <a href="#">dithiocarbamate</a></li> <li>■ <a href="#">fluvoxamine</a></li> <li>■ <a href="#">gestodene</a></li> <li>■ <a href="#">imatinib</a></li> <li>■ <a href="#">mibefradil</a></li> <li>■ <a href="#">mifepristone</a></li> <li>■ <a href="#">norfloxacin</a></li> <li>■ <a href="#">norfluoxetine</a></li> <li>■ <a href="#">starfruit</a></li> <li>■ <a href="#">telaprevir</a></li> <li>■ <a href="#">voriconazole</a></li> </ul>

**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

- Paziente di anni 60 con diabete di tipo 2 e IRC, in terapia con simvastatina 20 mg per ipercolesterolemia
- Per controindicazione alla metformina il Diabetologo prescrive sitagliptin 100 mg.
- Dopo alcune settimane cominciò a manifestare segni e sintomi di miopatia.  
Egli lamentava dolore alle gambe ed alle braccia così violento da impedirgli di lavorare.
- Venne sospesa la somministrazione di sitagliptin e il dolore muscolare regredì completamente



Le prove inchiodano il colpevole...

Ma siamo proprio sicuri ?  
Riapriamo le indagini...



-In realtà il paziente assumeva la simvastatina e non aveva dimostrato alcun sintomo di miopatia fino a quando non venne introdotto in terapia il sitagliptin

- Il sitagliptin va incontro ad un metabolismo di inattivazione epatica che coinvolge il citocromo P450 isoforma 3A4, la stessa che interviene nel metabolismo e quindi nell'inattivazione della simvastatina

-Il sitagliptin è stato quindi responsabile unicamente di una inibizione con meccanismo competitivo del metabolismo della statina

-Riprendendo l'assunzione di sitagliptin a dosaggio ridotto 50 mg il paziente non presentò più alcun sintomo di miopatia



CYP450 Iso	Substrati	induttori	inibitori
CYP2C9	<b>Sulfoniluree</b> Fluvastatina, Rosuvastatina Warfarin Losartan	Rifampicina Barbiturici Fenitoina Carbamazepina	Ciprofloxacina Fluconazolo Itraconazolo Gemfibrozil Fenofibrato
CYP2C19	<b>Gliclazide</b> SSRI: Amitriptilina Citalopram	Rifampicina Barbiturici Fenitoina Carbamazepina	Ciprofloxacina Ticlopidina Omeprazolo Esomeprazolo
CYP2D6	Beta-bloccanti Antiarritmici IC Aloperidolo Tramadol SSRI: paroxetina, fluoxetina, ci Antidepressivi triciclici: amitriptilina	Rifampicina Barbiturici Fenitoina Carbamazepina	Fluoxetina Paroxetina
CYP3A4	<b>Glibenclamide</b> <b>Sitagliptin</b> Simvastatina Lovastatina Atorvastatina Benzodiazepine: alprazolam diazepam, triazolam Calcio-antagonisti: Diltiazem, verapamil felodipina, nifedipina	Rifampicina Barbiturici Fenitoina Carbamazepina	Eritromicina Ketoconazolo Itraconazolo Simvastatina (>20mg) Fluvastatina (>40 mg)
CYP2C8	<b>Donepezil</b>		



# Metabolismo dei farmaci

La maggior parte dei farmaci è metabolizzata a livello epatico, dove il metabolismo consiste in genere di 2 fasi:

1. Modifica di un gruppo funzionale o scissione della molecola: reazioni di ossido-riduzione o di idrolisi
2. Coniugazione del metabolita risultante dalla prima fase con un composto endogeno: solfato, acido glucuronico o acido acetico

Nella maggior parte dei casi, i metaboliti della fase 1 sono farmacologicamente inattivi.

Tale fase, tuttavia, può trasformare un profarmaco metabolicamente inattivo in un metabolita attivo (ad esempio enalapril, losartan, cortisolo), oppure può dare origine ad un metabolita con uguale attività ma diversa durata d'azione (ad es. fluoxetina in norfluoxetina)



- 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 Neurologia.



## 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 potentissimi **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 poi incrementare gradualmente la dose sotto la guida di frequenti misurazioni delle concentrazioni plasmatiche.





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

- **Paziente di sesso M, età 55 anni, con diabete di tipo 2 e ipertensione, in trattamento con 2 ipoglicemizzanti orali: metformina + sulfonilurea**
- **Per valori di Hb A1C non adeguati, inizia terapia con DPP-IV inibitore: sitagliptin, alla dose di 100 mg/die, in associazione con metformina + sulfonilurea**
- **Al successivo controllo, dopo circa 4 mesi, riscontro di elevazione delle amilasi pancreatiche (70 U/l) e delle lipasi (151 U/l). I valori pre-trattamento erano nella norma (amilasi pancreatica 21 U/L, lipasi 19 U/L).**
- **Il sitagliptin viene sospeso e, ad un successivo controllo dopo circa un mese, si riscontra normalizzazione delle amilasi pancreatiche e delle lipasi.**



**Le prove inchiodano il colpevole...**

**Ma siamo proprio sicuri ?**

Riapriamo le indagini... e, stavolta, non riusciamo ad indentificare alcun evento che possa avere contribuito all'elevazione dei livelli degli enzimi pancreatici: nessun farmaco nuovo, nessuna altra sostanza assunta...

E, per di più, disponiamo di un parametro che sembra non lasciare più alcun dubbio: i valori enzimatici pre-trattamento...





Eppure...

"Del doman non v'è certezza"



Di fatto, i pazienti con diabete di tipo 2 (ma non solo, probabilmente ciò riguarda tutti i pazienti con sindrome metabolica) mostrano un'aumentata incidenza di pancreatiti acute...

E, per quanto riguarda le alterazioni delle amilasi pancreatiche e delle lipasi?

Al momento non c'è uno studio in letteratura che dia informazioni precise riguardo la prevalenza di alterazioni degli enzimi pancreatici nella sindrome metabolica...



Ciò vuol dire che non può essere  
attribuita al sitagliptin  
l'alterazione dimostrata a carico  
degli enzimi pancreatici?

Non proprio...



**Le prove inchiodano il colpevole...**

**E' più probabile il nesso di causalità quando può essere dimostrata una chiara relazione temporale fra esposizione al farmaco ed insorgenza della reazione**

**Inoltre, nel caso in esame, è stata dimostrata la regressione delle alterazioni enzimatiche in seguito alla sospensione del farmaco**



# Meccanismi patogenetici delle ADR:

- 1- Su base farmacocinetica
- 2- Su base farmacodinamica
- 3- Su base immunologica:
  - Ipersensibilità immediata
  - Reazioni da citotossicità
  - Reazioni da immunocomplessi
  - Ipersensibilità ritardata(classificazione delle reazioni immunopatologiche di Gells e Coombs)



# Meccanismi su base emodinamica

Polimorfismi genetici a livello dei bersagli farmacologici (in molti casi recettori cellulari) determinano una notevole variabilità dell'efficacia e della tossicità dei farmaci...

- Un'aumentata espressione dell'isoforma b del recettore nucleare dei glucocorticoidi determina una resistenza a tali farmaci nei pazienti asmatici
- Un polimorfismo del recettore B2 della bradichinina sembra essere coinvolto nella patogenesi della tosse da ACE-inibitori<sup>1</sup>
- Pazienti portatori di polimorfismi genetici dei recettori D3 e D4 della dopamina sviluppano discinesia tardiva e acatisia acuta da antipsicotici

1. Mukae S, Aoki S, Itoh Set al. Bradykinin B(2) receptor gene polymorphism associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related cough. *Hypertensione* 2000; 36:127-131

**Polimorfismi genetici  
del recettore del GLP-1?**

**Ciò è ipotizzabile anche nella  
sindrome metabolica,  
indipendentemente dall'esposizione  
a farmaci?**

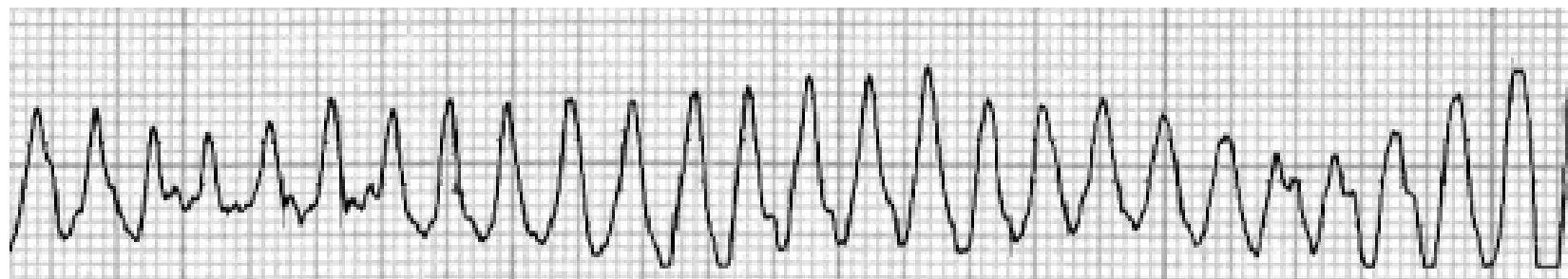


**Lo scopriremo nella prossima puntata...**





## 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*

## **Farmaci cardiovascolari**

**Amiodarone**  
Chinidina  
Disopiramide  
Dobutamina  
Dopamina  
Efedrina  
Epinefrina  
Flecainide  
Ibutilide  
Indapamide  
Isradipina  
Midodrina  
Norepinefrina  
Sotalolo

## **Farmaci SNC**

Aloperidolo  
Amitriptilina  
**Citalopram**  
Cloralio idrato  
Clorpromazina  
Clomipramina  
Droperidolo  
Felbamato  
Fluoxetina  
Galantamina  
Imipramina  
Levomepromazina  
Litio  
Metadone  
Metilfenidato  
Nortriptilina

Olanzapina  
Paroxetina  
Quetiapina  
**Risperidone**  
Sertindolo  
Sertralina  
Tioridazina  
Tizanidina  
Trimipramina  
Venlafaxina  
**Farmaci GI**  
Dolasetron  
Domperidone  
Granisetron  
Ondansetron

## **Farmaci respiratorio**

Salbutamolo  
Salmeterolo  
Terbutalina

## **Farmaci antibatterici**

Azitromicina  
Ciprofloxacina  
Claritromicina  
Eritromicina  
Levofloxacina  
Moxifloxacina  
Ofloxacina  
Cotrimossazolo

## **Farmaci antivirali**

Amantidina  
Foscarnet

## **Farmaci**

## **Farmaci decongestionanti nasali e antistaminici**

Fenilefrina  
Fenilpropanolamina  
Pseudoefedrina  
Terfenadina

## **Altri farmaci**

Alfuzosina  
Octreotide  
Sibutramina  
Tacrolimus  
**Tamoxifene**  
Vardenafil



*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 !

