



Dipartimento Interaziendale Farmaceutico
ASP PALERMO - Via Pindemonte N. 88 - Palermo
dipfarmaco@asppalermo.org
farmacovigilanza@asppalermo.org

Monitoraggio della sicurezza del farmaco

Come rilevare i possibili alert



GLI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER LE ADR
LE AVVERTENZE D'USO E LE INTERAZIONI DA MONITORARE
GLI SCHEMI POSOLOGICI PER LE POPOLAZIONI SPECIALI
GLI EFFETTI INDESIDERATI

NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

Monitor di Farmacovigilanza: Dr.ssa Angelica Listro e Dr. Paolo Mulè

*Dr.ssa Dominici Serena, Responsabile Aziendale di Farmacovigilanza (RLFV)
Dr. Pastorello Maurizio, Direttore del Dipartimento Interaziendale Farmaceutico*

OBIETTIVO

Al fine di potenziare il profilo di efficacia e sicurezza delle terapie assunte da un paziente, che sempre più spesso presenta comorbidità e politerapie, è opportuno stabilire periodici monitoraggi anche attraverso peculiari analisi dei parametri ematochimici, verificando altresì il rispetto delle avvertenze d'uso e le possibili interazioni farmacologiche che possono incidere sul profilo di tollerabilità del farmaco.

In questo contesto il Dipartimento Interaziendale Farmaceutico ha avviato delle attività mirate all'implementazione della Farmacovigilanza di prossimità atte all'identificazione precoce degli alert.

Suddette attività si articolano attraverso:

➤ **il Monitoraggio farmaceutico:**

analisi delle terapie assunte per singolo paziente, i relativi schemi posologici prescritti, l'aderenza alla terapia, gli switch di terapia e delle interruzioni dei trattamenti. Al termine viene elaborato un documento per il curante con le possibili interazioni farmacologiche tra le specialità assunte dal paziente e i sintomi clinici da identificare precocemente.

➤ **Elementi di monitoraggio per la sicurezza di un farmaco**

elaborazione di opuscoli smart che mettono in evidenza, per singola classe di farmaci, i parametri ematochimici da monitorare, le interazioni farmacologiche e gli effetti indesiderati, comuni e non comuni, estrapolati dalle RCP dei singoli principi attivi.

Obiettivo di questo opuscolo è fornire al medico e al farmacista un pratico supporto per impostare periodiche verifiche sul profilo di sicurezza e di tollerabilità nella terapia assunta dal paziente.

Se durante il monitoraggio l'operatore sanitario dovesse identificare una reazione avversa (ADR, Adverse Drug Reaction), si ribadisce l'importanza di procedere alla segnalazione, anche se si ha solo il sospetto di una possibile correlazione tra farmaco e reazione avversa.

La segnalazione di una sospetta ADR, reazioni note e non note, gravi e non gravi, consente di ottenere informazioni sulla sicurezza di farmaci e vaccini e permette di individuare "segnali" di allarme ad essi correlati.

Come segnalare:

- Direttamente on-line sul sito AIFA**

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

- Inviando apposita modulistica**, scaricabile dal sito, a RLFV dell'ASP di Palermo

farmacovigilanza@asppalermo.org - **0917033311**

Classe terapeutica in evidenza

- **NAO***

I nuovi anticoagulanti orali (dabigatran, apixaban, rivaroxaban ed edoxaban) vengono utilizzati nella profilassi e nel trattamento delle malattie tromboemboliche. In particolare si utilizzano nei pazienti con protesi o patologie delle valvole del cuore, nell'infarto del miocardio, nella trombosi venosa profonda. La patologia per cui vengono maggiormente prescritti gli anticoagulanti orali è la fibrillazione atriale

Rispetto al warfarin sono stati disegnati per avere un profilo di concentrazione plasmatica più stabile garantendo l'effetto anticoagulante senza bisogno di monitoraggio dell'INR e un grado di interferenza inferiore con altri farmaci o alimenti. Sembrano quindi farmaci più sicuri; tuttavia si tratta di farmaci di recente introduzione la cui attività e sicurezza devono continuare a essere monitorate.

* da <https://www.sifweb.org/> (SIF Magazine)

Per qualsiasi approfondimento si inviata a consultare le singole RCP.

XARELTO* - RIVAROXABAN

TEST EMATOLOGICI E COAGULATIVI RACCOMANDATI

COMPROMISSIONE EMODINAMICA		COMPROMISSIONE EPATICA	COMPROMISSIONE RENALE
Test Emocoagulativi Tempo di protrombina (PT) Tempo di tromboplastina parziale attiva (aPTT) HepTest	Emocromo Emoglobina (Hb) Conta piastrinica (PLT)	Bilirubina (indiretta o coniugata) Fosfatasi alcalina ematica (ALP) GGT – AST– ALT	Creatininemia (Creatinina) Velocità di Filtrazione Glomerulare (eGFR) Azotemia (Urea)
COMPROMISSIONE PANCREATICA		COMPROMISSIONE PLURIORGANO	
Lipasi (LPL), Amilasi (Alfa-amilasi)		L-lattato deidrogenasi (LDH)	
<i>Altri a discrezione del Clinico</i>			

EFFETTI INDESIDERATI

EMOLINFOPOIETICO			IMMUNITARI		
COMUNE	NON COMUNE		NON COMUNE	MOLTO RARO	
Anemia	Piastrinosi, trombocitopenia		Reazione allergica, dermatite, etc.	Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico	
NEURONALI			GASTROINTESTINALI		
COMUNE	NON COMUNE		COMUNE	NON COMUNE	
Capogiro, cefalea	Emorragia cerebrale, intracranica, sincope		Sanguinamento gengivale, emorragia, dolore, dispepsia, etc.	Bocca secca	
RESPIRATORIE-TORACICHE-MEDIASTINICHE			MUSCOLO-SCHELETRICHE		
COMUNE	MOLTO RARA		COMUNE	NON COMUNE	
Epistassi, emottisi	Polmonite eosinofila		Dolore a un arto	Emartrosi	
OCULARI			RARO	NON NOTA	
COMUNE	Emorragia oculare/congiuntivale		Emorragia muscolare	Sindrome compartimentale secondaria a sanguinamento	
VASCOLARI			CARDIACHE		
COMUNE	Ipotensione, ematoma		Tachicardia		
ESAMI DIAGNOSTICI			EPATOBILIARI		
NON COMUNE	LDH, lipasi o amilasi aumentate		COMUNE	NON COMUNE	MOLTO RARO
RENALI-URINARIE	Insufficienza renale, etc.		Transaminasi aumentata	Compromissione epatica, aumento di bilirubina, etc.	Itterazione, bilirubina coniugata aumentata, colestasi, epatite
COMUNE	NON NOTA		TRAUMATISMI-COMPLICAZIONI DA PROCEDURA		
Emorragia, compromissione renale	Insufficienza renale, etc.		COMUNE	RARO	
			Emorragia postprocedurale, etc.	Pseudoaneurismavascolare	
GENERALI			CUTE-SOTTOCUTE		
COMUNE	NON COMUNE	MOLTO RARO	COMUNE	NON COMUNE	MOLTO RARO
Febbre, edema periferico, etc.	Sensazione di star poco bene	Edema localizzato	Prurito, eruzione cutanea, etc.	Orticaria	Sindrome DRESS, NET

INTERAZIONI FARMACEUTICHE

AVVERTENZE D'USO IN PAZIENTI POLITRATTATI

CONTROINDICATI	EVITARE	CAUTELA
Forti inibitori del CYP3A4 e della P-gp	Moderati inibitori/induttori del CYP3A4 e P-gp Anticoagulanti	Inibitori dell'aggregazione piastrinica FANS, SSRI, SNRI
ESEMPI	ESEMPI	ESEMPI
ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, etc.	fluconazolo, claritromicina, eritromicina fenitoina, carbamazepina, rifampicina, etc.	clopidogrel consultare le RCP

LIXIANA* - EDOXABAN

TEST EMATOLOGICI E COAGULATIVI RACCOMANDATI

COMPROMISSIONE EMODINAMICA		COMPROMISSIONE EPATICA	COMPROMISSIONE RENALE
Test Emocoagulativi Tempo di protrombina (PT) Tempo di tromboplastina parziale attiva (aPTT) HepTest	Emocromo Emoglobina (Hb) Conta piastrinica (PLT)	Bilirubina (indiretta o coniugata) Fosfatasi alcalina epatica (ALP) GGT – AST– ALT	Creatininemia (Creatinina) Velocità di Filtrazione Glomerulare (eGFR) Azotemia (Urea)
COMPROMISSIONE PANCREATICA		COMPROMISSIONE PLURIORGANO	
Lipasi (LPL), Amilasi (Alfa-amilasi)		L-lattato deidrogenasi (LDH)	
<i>Altri a discrezione del Clinico</i>			

EFFETTI INDESIDERATI

EMOLINFOPOIETICO			RESPIRATORIE	
COMUNE	NON COMUNE		COMUNE	NON COMUNE
<i>Anemia</i>	<i>Trombocitopenia</i>		<i>Epistassi</i>	<i>Emottisi</i>
NERVOSE			EPATOBILIARI	
COMUNE	NON COMUNE	RARO	COMUNE	NON COMUNE
<i>Capogiro, Cefalea</i>	<i>Emorragia cerebrale</i>	<i>Emorragia subaracnoidea</i>	<i>Bilirubina ematica aumentata, GGT aumentata</i>	<i>Fosfatasi alcalina ematica aumentata, Transaminasi aumentate</i>
GASTROINTESTINALI			CUTE-SOTTOCUTE	
COMUNE	RARO		COMUNE	NON COMUNE
<i>Dolore addominale, Emorragia, Nausea</i>	<i>Emorragia retroperitoneale</i>		<i>Emorragia dei tessuti molli cutanei, Eruzione cutanea, Prurito</i>	<i>Orticaria</i>
CARDIACHE			TRAUMATISMI-INTOSSICAZIONI-COMPLICAZIONI DA PROCEDURA	
RARO			NON COMUNE	RARO
<i>Emorragia pericardica</i>			<i>Emorragia in sede di intervento</i>	<i>Emorragia subdurale, Emorragia procedurale</i>
VASCOLARI			ESAMI DIAGNOSTICI	
NON COMUNE			COMUNE	
<i>Altra emorragia</i>			<i>Prova di funzionalità epatica anormale</i>	
GENERALI			APPARATO RIPRODUTTIVO	
COMUNE			COMUNE	
<i>Emorragia in sede di puntura</i>			<i>Emorragia vaginale</i>	
OCULARI			IMMUNITARI	
NON COMUNE			NON COMUNE	RARO
<i>Emorragia congiuntiva/sclera, Emorragia intraoculare.</i>			<i>Ipersensibilità</i>	<i>Reazione anafilattica, Edema allergico</i>
MUSCOLO-SCHELETRICHE			RENALI-URINARIE	
RARO			COMUNE	NON COMUNE
<i>Emorragia intramuscolare (senza sindrome comportamentale), Emorragia intra-articolare</i>			<i>Emorragia macroscopica/uretrale</i>	<i>Nefropatia da anticoagulanti</i>

INTERAZIONI FARMACEUTICHE

CONTROINDICATI	EVITARE	CAUTELA
Dosi elevate di ASA Uso cronico di FANS	Inibitori della P-gp	Induttori della P-gp, Anti-aggreganti piastrinici, FANS, SSRI, SNRI
ESEMPI	ESEMPI	ESEMPI
Ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, etc.	Ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo, etc.	Fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, ivermectina, digossina, etc.

ELIQUIS* - APIXABAN

TEST EMATOLOGICI E COAGULATIVI RACCOMANDATI

COMPROMISSIONE EMODINAMICA		COMPROMISSIONE RENALE
Emocromo Conta piastrinica (PLT) Emoglobina (Hb)	Test Emocoagulativa Tempo di protrombina (PT) Tempo di tromboplastina parziale attiva (aPTT)	Creatininemia Velocità di Filtrazione Glomerulare Azotemia (Urea)
COMPROMISSIONE EPATICA		COMPROMISSIONE PLURIORGANO
Bilirubina (totale e frazione) Alanina amino transferasi (ALT) Gamma glutamil transferasi (GGT) Aspartato transferasi (AST) Transaminasi sierica glutammico piruvica (SGPT)		L-lattato deidrogenasi (LDH)
		<i>Eventuali altri esami a discrezione del clinico</i>

EFFETTI INDESIDERATI

SISTEMA IMMUNITARIO		RESPIRATORIE	
NON COMUNE	NON NOTA	COMUNE	NON COMUNE
<i>Ipersensibilità, Prurito</i>	<i>Angioedema</i>	<i>Epistassi</i>	<i>Emottisi</i>
EPATOBILIARI		VASCOLARI	
COMUNE	NON COMUNE	COMUNE	NON COMUNE
<i>Aumento della gamma-glutamilttransferasi</i>	<i>aumento dell'aspartato aminottransferasi, della fosfatasi alcalina ematica, della bilirubina ematica, dell'alanina aminottransferasi</i>	<i>Emorragia, ematoma, ipotensione (compresa ipotensione procedurale)</i>	<i>Emorragia intraddominale</i>
GASTROINTESTINALI		CUTE E SOTTOCUTE	
COMUNE	NON COMUNE	NON COMUNE	NON NOTA
<i>Nausea, emorragia gastrointestinale, rettale, vaginale</i>	<i>Emorragia della bocca, emorragia emorroidale, ematochezia</i>	<i>Esantema</i>	<i>Vasculite cutanea</i>
RENALI E URINARIE		RIPRODUTTIVO	OCCHIO
COMUNE	RARO	COMUNE	COMUNE
<i>Ematuria</i>	<i>Emorragia retroperitoneale</i>	<i>Emorragia vaginale anormale, emorragia urogenitale</i>	<i>Emorragia degli occhi (compresa emorragia congiuntivale)</i>
TRAUMATISMO E COMPLICAZIONI DA PROCEDURA		SISTEMA EMOLINFOPOIETICO	
COMUNE	NON COMUNE	COMUNE	NON COMUNE
<i>Contusione</i>	<i>Emorragia post procedurale, secrezione della ferita, emorragia del sito di incisione</i>	<i>Anemie</i>	<i>Trombocitopenia</i>
ESAMI DIAGNOSTICI	MUSCOLOSCHIELETTRICO	PATOLOGIE SEDE DI SOMMINISTRAZIONE	
NON COMUNE	RARO	NON COMUNE	
<i>Sangue occulto positivo</i>	<i>Emorragia muscolare</i>	<i>Sanguinamento</i>	

INTERAZIONI FARMACEUTICHE

AVVERTENZE D'USO IN PAZIENTI POLITRATTATI

CONTROINDICATI	EVITARE	CAUTELE
<i>Dosi elevate di ASA Uso cronico di FANS SSRI, SNRI Inibitori dell'aggregazione piastrinica</i>	<i>Inibitori della P-gp e del CYP3A4</i>	<i>Induttori della P-gp e del CYP3A4</i>
ESEMPI	ESEMPI	ESEMPI
<i>Warfarin, Clopidogrel</i>	<i>Ketoconazolo, Itraconazolo, Voriconazolo, Posaconazolo, Ritonavir, Fluconazolo, Amiodarone, Claritromicina, Naprossene, Verapamil, Chinidina</i>	<i>Rifampicina, Fenitoina, Carbamazepina, Fenobarbital, Iperico</i>

PRADAXA* - DABIGATRAN

TEST EMATOLOGICI E COAGULATIVI RACCOMANDATI

COMPROMISSIONE EMODINAMICA		COMPROMISSIONE RENALE
Emocromo Conta piastrinica (PLT) Emoglobina (Hb)	Test Emocoagulativa Tempo di protrombina (PT) Tempo di tromboplastina parziale attiva (aPTT)	Creatininemia Velocità di Filtrazione Glomerulare Azotemia (Urea)
COMPROMISSIONE EPATICA		COMPROMISSIONE PLURIORGANO
Bilirubina (totale e frazionata) Alanina amino transferasi (ALT) Gamma glutamil transferasi (GGT) Aspartato transferasi (AST) Transaminasi sierica glutammico piruvica (SGPT)		L-lattato deidrogenasi (LDH)
		<i>Eventuali altri esami a discrezione del clinico</i>

EFFETTI INDESIDERATI

EPATOILIARI		GASTROINTESTINALI	
COMUNE	NON COMUNE	NON COMUNE	RARO
<i>Funzionalità epatica alterata, Test di funzionalità epatica alterati</i>	<i>Aumento aspartato aminotransferasi, fosfatasi alcalina ematica, bilirubina, alanina aminotransferasi</i>	<i>Emorragia gastrointestinale, emorragia rettale, emorroidale, diarrea, vomito, nausea</i>	<i>Ulcera gastrointestinale, gastroesofagite, dolore addominale, dispepsia</i>
SISTEMA IMMUNITARIO		RESPIRATORIE	
NON COMUNE	RARO	NON COMUNE	RARO
<i>Ipersensibilità al medicinale</i>	<i>Angioedema, orticaria, rash cutaneo, prurito</i>	<i>Epistassi</i>	<i>Emottisi</i>
TRAUMATISMO E COMPLICAZIONI DA PROCEDURA		CUTE E SOTTOCUTE	
NON COMUNE	RARO	NON COMUNE	NON NOTA
<i>Emorragia traumatica, post-procedurale, ematoma post-procedurale</i>	<i>Emorragia al sito di incisione, anemia post-operatoria</i>	<i>Emorragia cutanea</i>	<i>Alopecia</i>
VASCOLARI		MUSCOLOSCHILETRICO	
NON COMUNE	RARO	NON COMUNE	
<i>Ematoma, emorragie ferite</i>	<i>Emorragia intracranica</i>	<i>Emartrosi</i>	
RENALI E URINARIE		SISTEMA NERVOSO	
NON COMUNE	RARO	RARO	
<i>Emorragia genitourinaria</i>		<i>Emorragia intracranica</i>	
SEDE DI SOMMINISTRAZIONE		SISTEMA EMOLINFOPOIETICO	
RARO		COMUNE	NON COMUNE
<i>Emorragia sito di iniezione, inserzione catetere</i>		<i>Calo dell'emoglobina</i>	<i>Anemia, calo ematocrito</i>

INTERAZIONI FARMACEUTICHE

AVVERTENZE D'USO IN PAZIENTI POLITRATTATI

CONTROINDICATI	EVITARE	CAUTELA
Dosi elevate di ASA Uso cronico di FANS SSRI, SNRI Inibitori dell'aggregazione piastrinica	Inibitori della P-gp e del CYP3A4	Induttori della P-gp e del CYP3A4
ESEMPI	ESEMPI	ESEMPI
Itraconazolo, Dronedarone, Ketoconazolo, Ciclosporina, Glecaprevir, Warfarin	Rifampicina, Fenitoina, Carbamazepina, Fenobarbital, Iperico	Amiodarone, Claritromicina, Diltiazem, Ticagrerol, Posaconazolo, Chinidina, Verapamil

NOTE