

Collage di notizie e spigolature sul farmaco e nei dintorni della medicina generale a cura di Paola Mandelli



### **NOTIZIE AIFA**

#### **Raccomandazioni sull'uso sicuro dei Beta Agonisti a lunga durata d'azione (LABA) nella gestione dell'asma a cura dell' L'Ufficio di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco**

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii\\_laba\\_cts\\_aprile.11.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii_laba_cts_aprile.11.pdf)

L'AIFA, in collaborazione con IFIACI, UIP, SIAIP, SIMRI e Progetto LIBRA\* e sentite le Aziende produttrici, desidera richiamare l'attenzione dei medici prescrittori sull'uso sicuro dei Beta Agonisti a lunga durata d'azione (LABA) nella gestione dell'asma negli adulti e nei bambini.

I LABA, in particolare salmeterolo e formoterolo impiegati nell'asma, devono essere utilizzati soltanto in aggiunta ad un corticosteroide inalatorio e i dosaggi devono essere monitorati attentamente.

I LABA sono medicinali dispensabili su prescrizione medica, indicati, per la loro potente e prolungata azione bronco-dilatatrice, nella terapia dell'asma bronchiale e della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Le Linee Guida Internazionali (GINA) sul trattamento dell'asma, raccomandano l'uso di LABA, in particolare di salmeterolo e formoterolo, come terapia di mantenimento nei pazienti con asma bronchiale da moderata a grave ed esclusivamente come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi inalatori. Il formoterolo, esercita il suo effetto broncodilatatore più rapidamente del salmeterolo e pertanto alcuni medicinali contenenti formoterolo per via inalatoria sono anche indicati per un sollievo sintomatico rapido della broncoostruzione.

La sicurezza dei LABA, in particolare di formoterolo e salmeterolo, nella gestione dell'asma era stata già revisionata in Europa negli anni scorsi, quando la loro sicurezza era stata messa in discussione, dopo che i risultati di due ampi studi clinici controllati randomizzati<sup>1,2</sup> avevano indicato un aumentato rischio di eventi correlati con l'asma e di morte associata all'uso di salmeterolo. Anche una metanalisi pubblicata in letteratura<sup>3</sup> sembrava riflettere questo risultato. A seguito di ulteriori dati provenienti da importanti studi pubblicati di recente, l'EMA ha avviato nel 2010 una completa rivalutazione di sicurezza dei LABA nella gestione dell'asma, in bambini e adulti, per valutare la necessità di ulteriori azioni regolatorie.

La rivalutazione ha tenuto conto dei dati epidemiologici sulla prevalenza dell'asma<sup>4,5</sup>, metanalisi pubblicate in letteratura scientifica<sup>6,7</sup>, metanalisi pubblicate e non pubblicate predisposte dall'FDA<sup>8</sup> e dalle Aziende titolari di autorizzazioni al commercio<sup>9</sup>, revisioni Cochrane<sup>10-15</sup> e studi osservazionali<sup>16-22</sup>.

Sulla base della revisione di tali dati, l'EMA ha concluso che non è necessaria alcuna azione regolatoria e che tutte le raccomandazioni per l'uso sicuro di prodotti medicinali contenenti formoterolo e salmeterolo, precedentemente definite, sono già riflesse in modo appropriato nelle informazioni sul prodotto (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo).

Si ritiene comunque opportuno ribadire tali raccomandazioni, come di seguito riportato:

- nell'asma i LABA devono essere prescritti sempre come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi inalatori e soltanto quando i corticosteroidi inalatori da soli non forniscano un adeguato controllo dei sintomi;
- la terapia con i LABA deve essere instaurata a bassa dose e deve essere effettuato un adeguato controllo dell'effetto della terapia prima di considerare l'opportunità di aumentare la dose; i pazienti che presentano un'asma grave o un rapido peggioramento dell'asma non devono iniziare i LABA come monoterapia; la terapia con i LABA deve essere interrotta in assenza di benefici;
- la terapia con i LABA deve essere controllata regolarmente. Una volta raggiunto, in modo stabile, un buon controllo dell'asma, si deve considerare l'opportunità di ridurre la dose di LABA fino a sospenderne l'impiego;

- i LABA non devono essere prescritti per la prevenzione o per il sollievo dei sintomi dell'asma indotti dall'esercizio fisico ove non necessari per il controllo dell'asma e comunque mai in assenza di regolare terapia con i corticosteroidi per via inalatoria;
- se appropriato, l'impiego di prodotti di associazione LABA-corticosteroidi per inalazione può risultare preferibile rispetto ai singoli componenti, per aumentare la compliance al trattamento congiunto.

Questa Nota Informativa, preparata dall'AIFA in collaborazione con IFIACI, UIP, SIAIP, SIMRI e Progetto LIBRA, riguarda tutti i medicinali contenenti formoterolo e salmeterolo, ed è stata distribuita dalle Aziende produttrici con il coordinamento di Farindustria e Assogenerici.

\*IFIACI, Federazione delle Società Italiane di Immunologia, Allergologia ed Immunologia Clinica (SIAIC, Società Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica; SIICA, Società Italiana di Immunologia, Immunologia Clinica e Allergologia; AAITO, Associazione Allergologi- Immunologi Territoriali e Ospedalieri); UIP, Unione Italiana per la Pneumologia (SIMeR, Società Italiana di Medicina Respiratoria; AIPO, Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri); SIAIP, Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica; SIMRI, Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili; Progetto LIBRA (Linee-guida Italiane per la Broncopneumopatia cronica ostruttiva, la Rinite e l'Asma)

### **Aggiornamenti dal Pharmacovigilance Working Party**

Disponibile sul sito web dell'EMA il rapporto di aprile del Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) che riassume gli argomenti discussi nella riunione plenaria del gruppo di lavoro (11-13 aprile 2011).

Nel rapporto vengono trattati i sottotitoli argomenti.

#### **Brincanyl turbohaler (terbutalina)**

Dalla revisione dei dati riguardanti la dose di terbutalina effettivamente erogata dall'inalatore, è risultato che, a seguito della caduta dell'inalatore stesso, viene erogata una quantità di prodotto in eccesso rispetto a quella prevista. Questo fenomeno è più rilevante verso la fine del periodo di uso dell'inalatore da 200 dosi. In conseguenza di tale riscontro, il PhVWP ha convenuto di proporre di minimizzare il rischio non rendendo più disponibile il confezionamento da 200 dosi, ma solo quello da 100. È stato inoltre disposto di aggiornare le informazioni del prodotto con una raccomandazione ai pazienti di risciacquare la bocca dopo ogni inalazione per minimizzare l'assunzione sistemica di terbutalina.

#### **Isotretionina e rischio di reazioni psichiatriche**

È stato presentato al PhVWP uno studio su una estesa coorte di pazienti trattati con isotretionina. Lo studio ha mostrato un incremento della frequenza dei tentati suicidi prima dell'inizio del trattamento con isotretionina, mentre non ha fornito evidenze di un rischio aggiuntivo attribuibile al farmaco. In considerazione del fatto che nelle informazioni che accompagnano i prodotti a base di isotretionina viene segnalato il rischio di depressione associata all'uso del farmaco e che continuerà il regolare monitoraggio e una stringente revisione di qualsiasi dato emergente, il PhVWP non ha ritenuto opportuno prendere alcun ulteriore provvedimento in merito.

#### **Il rapporto PhVWP - in inglese (PDF: 65 Kb)**

A cura di Ugo Caroselli Farmacista, Redazione Sifoweb Fonte: <http://www.ema.europa.eu/>

## **Notizie ... notizie .. notizie ...**

**Federfarma: in Campania i ticket riducono le prescrizioni in farmacia** (Il Mattino Napoli: pag. 48 - 06 maggio 2011)

<http://www.aboutpharma.com/rassegnastampa>

In Campania le ricette mediche nel 2010 risultano essere 59,57 milioni, con una diminuzione rispetto al 2009 del 2,1%. Il dato emerge dal rapporto di Federfarma sull'assistenza farmaceutica in Italia. Da quando nel 2007 sono stati istituiti i ticket sui farmaci, le prescrizioni sono calate di 1,2 milioni.

Forte aumento della spesa diretta per i farmaci: nel 2010 i pazienti hanno pagato 101 mln di euro, con un'incidenza dell'8% (tra le più alte in Italia) sulla spesa farmaceutica regionale e un aggravio medio per cittadino di 17,54 euro. Nel complesso, la spesa annuale per i farmaci in

Campania risulta diminuita: 1,27 mld di euro, -0,3% rispetto al 2009, con un risparmio di circa 26 mln per il Servizio Sanitario Regionale.

### **Il Governo approva il Decreto Sviluppo: avanti la digitalizzazione della Sanità**

(Il Sole 24 Ore: pag. 13 - 06 maggio 2011)

<http://www.aboutpharma.com/rassegnastampa>

Il Governo ha varato il Decreto per lo sviluppo in 10 articoli, che in ambito sanitario punta alla digitalizzazione del sistema. Ospedali e Asl hanno 6 mesi per applicare le novità, senza oneri aggiuntivi. I cittadini potranno pagare online i ticket e ricevere via web e posta elettronica certificata i referti medici.

Gli obiettivi: facilitare e semplificare i rapporti degli italiani con il Ssn, accelerare il "percorso di razionalizzazione e dematerializzazione" delle procedure amministrative delle Asl. Uno studio di Confindustria ha calcolato che con l'e-health a regime il Ssn risparmierebbe 12 mld di euro, il 9% del budget annuo.

Altra novità è l'emissione della Carta d'identità elettronica (Cie) comprensiva di tessera sanitaria. Sarà un decreto ministeriale a dettare, entro 3 mesi, le modalità tecniche di attuazione della norma.

### **Tamoxifene riduce rischio in 50% donne alto rischio**

(AGI) L'uso del farmaco preventivo per il tumore al seno, il 'tamoxifene', previene il cancro per metà delle donne ad alto rischio. Lo afferma uno studio pubblicato dalla rivista Journal of the National Cancer Institute, secondo cui le pazienti che non vedono miglioramenti entro un anno e mezzo dall'assunzione dovrebbero cambiare terapia.

La ricerca si è basata sui dati di quasi 1.000 donne ad alto rischio, a metà delle quali è stato dato il farmaco per 18 mesi.

Nel gruppo che ha ricevuto la terapia si è registrata nel 46 per cento dei casi una riduzione della densità del seno maggiore del 10 per cento, un indice della probabilità di sviluppare il tumore. In questo gruppo il rischio di tumore è calato di due terzi, mentre nell'altra metà delle pazienti non c'è stata una riduzione.

"Questo non vuol dire che il tamoxifene non deve essere usato nella prevenzione - ha spiegato Jack Cuzick della Queen Mary University di Londra - ma implica che se non si vedono miglioramenti nella densità del seno entro il primo anno e mezzo di terapia bisogna cambiare farmaco, e questo vale anche per le donne che prendono il tamoxifene come trattamento del tumore".

## Letteratura

### **Quale livello di pressione arteriosa è opportuno mantenere nei pazienti con diabete di tipo 2?** (Prescrire International 2011; 20: 77)

In sito <http://www.farmacovigilanza.org/> a cura di Emiliano Caizzone. Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia. Università di Messina

*I trial clinici hanno dimostrato che, per ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2, la terapia antipertensiva è giustificata quando i livelli sono >140/80 mmHg.*

Il trial ACCORD ([1](#)) ha incluso 4733 pazienti con diabete di tipo 2, ad alto rischio cardiovascolare: pazienti con un'età  $\geq 40$  anni, con patologie cardiovascolari e pazienti con un'età di  $\geq 55$  anni, con aterosclerosi, albuminuria, ipertrofia ventricolare sinistra o almeno altri 2 fattori di rischio cardiovascolare (ipercolesterolemia + fumo, per esempio). La pressione arteriosa media al basale era 139/76 mmHg.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere un trattamento "intensivo" (livelli target di pressione sistolica <120 mmHg) o un trattamento "standard" (livelli target di pressione sistolica <140 mmHg). Il trial non è stato condotto in cieco.

Il regime di trattamento antipertensivo ha incluso farmaci che si sono dimostrati efficaci nella riduzione della morbilità cardiovascolare nei pazienti diabetici.

Il follow-up medio era pari a 4,7 anni. Nel gruppo con trattamento "intensivo", la pressione sistolica media era pari a 119 mmHg vs 134 mmHg, nel gruppo con trattamento "standard"

L'outcome primario era rappresentato da un end point composto di infarto miocardico non fatale, stroke non fatale o morte da cause cardiovascolari. Questo outcome è stato osservato nell'1,87% dei pazienti che hanno ricevuto un trattamento intensivo vs 2,09% dei soggetti esposti a trattamento "standard", senza differenze statisticamente significative tra i gruppi (rischio relativo, RR, 0,88; IC 95% 0,73-1,06).

Il trattamento intensivo non ha ridotto la mortalità da tutte le cause, la mortalità cardiovascolare, l'incidenza di malattie cardiache coronariche non fatali e l'incidenza di insufficienza cardiaca.

Si sono verificati pochi casi di stroke: 0,39% per anno nel gruppo sottoposto a trattamento intensivo vs 0,53% nel gruppo esposto a trattamento "standard" (p=0,01).

L'iperkaliemia e l'ipotensione ortostatica erano più frequenti nei pazienti che hanno ricevuto un trattamento "intensivo".

In sintesi, in questo trial, parzialmente finanziato con fondi pubblici, nei pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare, la riduzione della pressione sistolica a livelli <120 mmHg non ha fornito maggiori benefici in termini di mortalità rispetto a livelli <140 mmHg.

Inoltre, nel gruppo sottoposto a trattamento "intensivo", a fronte di una riduzione dell'incidenza di stroke (1 caso evitato su 700 pazienti trattati per circa 5 anni), è stata osservata una maggiore incidenza di effetti avversi.

[1] The Accord Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362: 1575-85.

**Fa: da controllare i fattori di rischio cardiovascolare** Circulation. 2011 Apr 12;123(14):1501-8

In sito <http://www.sicoa.net/letteratura.htm>

Oltre la metà dei casi di fibrillazione atriale potrebbe essere evitato attraverso un'ottimizzazione del controllo dei fattori di rischio cardiovascolare.

È uno dei risultati che Rachel R. Huxley, della divisione di Epidemiologia e salute comunitaria della university of Minnisota, a Minneapolis, e collaboratori, hanno tratto analizzando i dati dei 14.598 partecipanti allo studio Aric (Atherosclerosis risk in communities). I ricercatori hanno suddiviso i fattori di rischio consolidati per fibrillazione atriale - quali ipertensione arteriosa, elevato indice di massa corporea, diabete meliito, fumo di sigaretta, e pregressa malattia cardiaca - in 3 livelli: ottimale, borderline, elevato. Sulla base dei livelli dei fattori di rischio, i soggetti sono stati quindi classificati in uno di 3 gruppi dalle analoghe denominazioni. La frazione attribuibile nella popolazione di fibrillazione atriale dovuta a un profilo di rischio non ottimale è stata valutata in modo separato negli uomini e nelle donne, caucasici e non caucasici. Nel corso di un follow-up medio di 17,1 anni, sono stati identificati 1.520 casi incidenti di fibrillazione atriale. I tassi di incidenza aggiustati per età più alti si sono avuti nei maschi bianchi mentre quelli più bassi si sono riscontrati nelle donne di colore (7,45 e 3,67 per 1.000 anni-persona, rispettivamente). La prevalenza complessiva del profilo ottimale di rischio si è attestata su 5,4%, ma è apparsa variabile a seconda dell'etnia e del genere: 10% nelle donne caucasiche vs 1,6% nei maschi neri. Nel complesso, il 56,5% dei casi di fibrillazione atriale può essere spiegato con il fatto di avere uno o più fattori di rischio di livello borderline o elevato; tra questi fattori, comunque, l'elevata pressione arteriosa rappresenta l'elemento più importante.

## **«Osteoporosi ... strategie di intervento»**

- ✓ In generale per l'Osteoporosi post menopausale e senile (primaria) sono possibili sostanzialmente le seguenti linee di intervento:

Una strategia definita "population based approach", che tende a migliorare l'assetto osseo metabolico con semplici misure comportamentali.

E' ben applicabile alla popolazione anziana per la quale, senza dispendiose misure di screening, è possibile prevedere un introito aumentato di calcio e vitamina D, che è quindi utile aggiungere, unitamente a programmi di attività motoria adattata.

Una seconda strategia definita "high risk approach", risulta più impegnativa in termini di costi e di risorse disponibili e si basa su una più precisa identificazione di sottogruppi ad elevato rischio per frattura da osteoporosi, tenendo soprattutto conto dell'età del soggetto e della relativa aspettativa di vita.

## **« I più ... a rischio ... »**

- ① **come più a rischio possiamo considerare le persone con le seguenti caratteristiche**
1. Chi ha un indice di massa corporea < 19 Kg/m<sup>2</sup>
  2. Chi ha assunto/assume cortisonici, tiroxina a dosi TSH soppressive, anticonvulsivanti ... per anni
  3. Chi fuma molto
  4. Chi beve in eccesso alcolici
  5. Chi ha avuto un genitore o un consanguineo che ha sofferto di osteoporosi grave
  6. Le donne che sono andate in menopausa naturale prima dei 45 anni (menopausa precoce) o che hanno subito in giovane età l'asportazione delle ovaie (menopausa precoce chirurgica)
  7. Le donne che per disturbi del ciclo mestruale non hanno avuto le mestruazioni per anni.

## Chi sottoporre al trattamento farmacologico per l'osteoporosi?

- L'incongruità del trattamento nelle donne a basso rischio è sottolineata sia dal costo economico spropositato della prevenzione di una frattura, sia dall'impatto degli effetti collaterali che, per quanto non frequenti, vengono ad avere una incidenza simile a quella delle altrettanto rare fratture evitate grazie al trattamento.
- Viceversa quanto più è elevato il rischio di frattura, tanto più è basso il NNT e tanto più diviene *cost-effective* il trattamento.

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo [saffigiustini@gmail.com](mailto:saffigiustini@gmail.com) con oggetto: cancella.