



**XXVII Seminario Nazionale
LA VALUTAZIONE DELL'USO E DELLA
SICUREZZA DEI FARMACI: ESPERIENZE IN
ITALIA**

**Potenziali interazioni tra
colecalfifero e altri farmaci nel
paziente anziano**

Lucia Maria Azzarà

Progetto Farmacovigilanza AIFA-Regione Calabria

Loredana Tripodi, Domenica Costantino

SC Assistenza Farmaceutica Territoriale

ASP di Reggio Calabria





IL PAZIENTE ANZIANO E LE INTERAZIONI

- Gli anziani rappresentano il 22% della popolazione italiana (nel 2050 saranno circa il 34% della popolazione);
- Consumano oltre il 50% dei farmaci prescritti;
- Rappresentano una popolazione **“fragile”**:
 - ✓ Modifiche farmacocinetiche e farmacodinamiche;
 - ✓ Presenza di diversi fattori di rischio;
 - ✓ Coesistenza di più patologie;
 - ✓ Numero di farmaci utilizzati (politerapie)





PAZIENTE ANZIANO E INTERAZIONI

Progetto nell'ASP di Reggio Calabria

Aumento della popolazione over 65 nell'ASP RC (19,5% nel 2010 vs 32,5% nel 2017)



S.C. Ass. Farmaceutica Terr.le
ASP RC

Progetto «*Interazioni nel paziente anziano pluritrattato: come gli interventi possono migliorare la pratica prescrittiva*»

Utilizzando la mappa delle interazioni basata sui criteri di Beers, dal database aziendale sono state estrapolate le prescrizioni di pazienti ≥ 65 anni trattati con più di 5 farmaci (2015 vs 2017) al fine di:

- *Monitorare* l'appropriatezza e la sicurezza per il paziente;
- *Individuare* interazioni rilevanti e identificare i potenziali rischi dell'associazione;
- *Stimolare* i prescrittori a prendere consapevolezza del rischio dei propri pazienti anziani in politerapia.

2016:

- Analisi dati 2015
- Invio ai prescrittori di Note e Report personalizzati per paziente

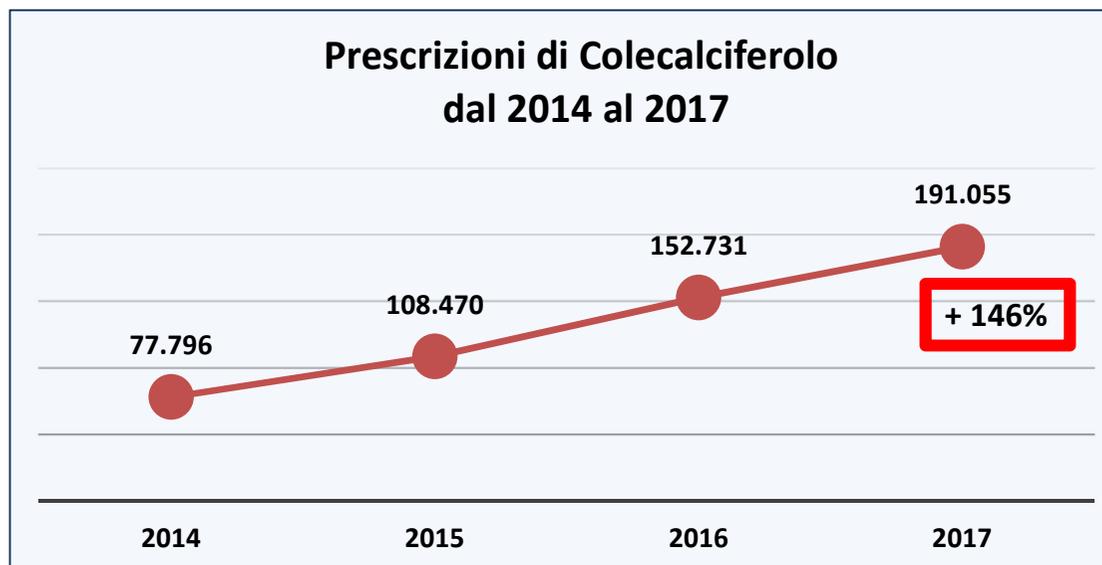


2018:

Analisi dati 2017 - Primi Risultati

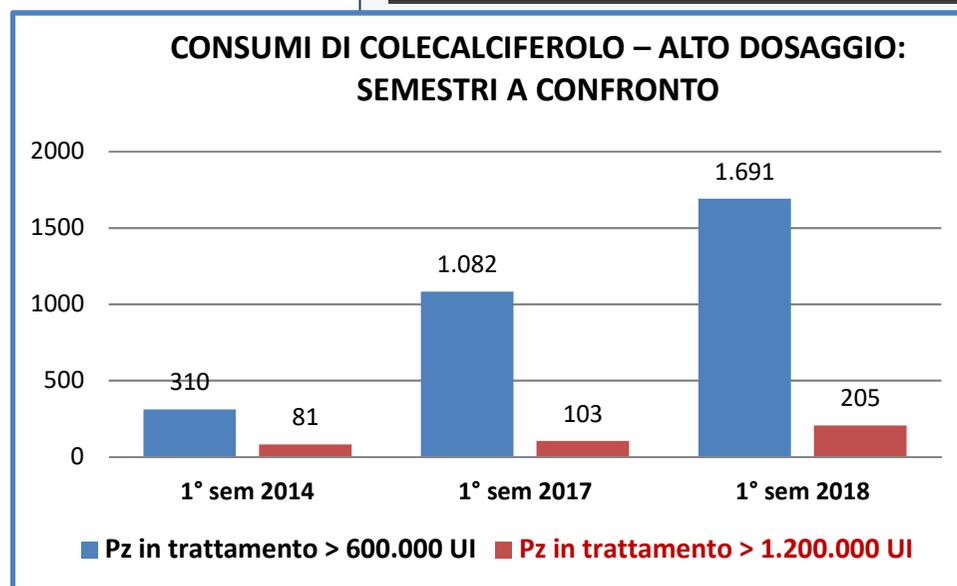
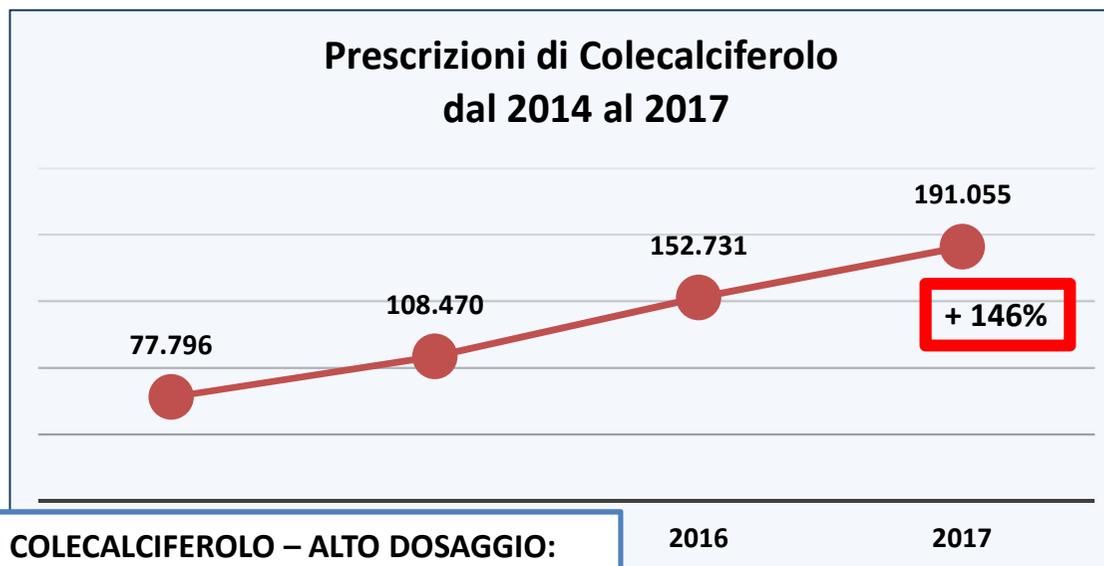
- a) Diminuzione n. pazienti trattati con associazioni interagenti
- b) Diminuzione numero di medici prescrittori

ANDAMENTO DELLE PRESCRIZIONI DI COLECALCIFEROLO NELL'ASP DI REGGIO CALABRIA



Anno	Assistiti	Prescrizioni	Pezzi	Spesa	DDD totali	DDD 1000 ab/die
2014	20.914	77.796	120.520	656.030,83	130.375,63	0,9
2017	51.696	191.055	337.169	2.737.090,76	23.918.437,50	124,8

ANDAMENTO DELLE PRESCRIZIONI DI COLECALCIFEROLO NELL'ASP DI REGGIO CALABRIA



	2016	2017
Spesa	656.030,83	737.090,76
DDD totali	130.375,63	23.918.437,50
DDD 1000 ab/die	0,9	124,8

La Regione Calabria con la Circolare n. 289668 del 29.08.2018 ribadisce il rispetto del RCP in relazione a indicazione terapeutica e posologia e invita i SFT ad un accurato monitoraggio

POTENZIALI INTERAZIONI TRA COLECALCIFEROLO E ALTRI FARMACI

1) Classificazione interazioni farmacologiche



Banca dati Modulo Interazioni « Mario Negri »

ASSOCIAZIONI POTENZIALMENTE INTERAGENTI ANALIZZATE	
Colecalciferolo-Magaldrato	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Algedrato ▪ Mg idrossido, trisilicato e carbonato ▪ Orlistat ▪ Cimetidina
Colecalciferolo-Colestiramina	
Colecalciferolo-Idroclorotiazide	
Colecalciferolo-Carbamazepina/ Fenitoina/Fenobarbital	

Controindicata (rilevanza D)	I farmaci sono controindicati per l'utilizzo contemporaneo
Maggiore (rilevanza C)	L'interazione può essere potenzialmente letale e/o richiedere un intervento medico per ridurre al minimo o prevenire gravi effetti avversi
Moderata (rilevanza B)	L'interazione può causare un peggioramento delle condizioni del paziente e/o richiedere una modifica della terapia
Minore (rilevanza A)	L'interazione avrebbe limitati effetti clinici

POTENZIALI INTERAZIONI TRA COLECALCIFEROLO E ALTRI FARMACI

2) Interazioni farmacologiche analizzate

FARMACO POTENZIALMENTE INTERAGENTE	MECCANISMO	POSSIBILI EFFETTI	COMPORTEMENTO CLINICO
MAGALDRATO (o antiacidi contenenti magnesio e/o alluminio)	aumento dell'assorbimento dell'alluminio o del magnesio	<ul style="list-style-type: none"> • aumento del rischio di tossicità da alluminio (alterazioni della personalità, convulsioni, coma); • ipermagnesemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Se ne sconsiglia la co-somministrazione. • Se necessaria, monitorare la tossicità da alluminio ed eventualmente aggiustarne la dose. • L'uso combinato con prodotti contenete Mg, deve essere evitato, se possibile, in pz con insufficienza renale cronica.
IDROCLOROTIAZIDE	effetti farmacologici additivi	ipercalcemia	usare cautela nella co-somministrazione
COLESTIRAMINA (sequestranti acidi biliari)	riduzione dell'assorbimento di colecalciferolo	ridotta biodisponibilità sistemica di colecalciferolo	<ul style="list-style-type: none"> • No cosomministrazione; somministrare la colestiramina almeno 4 ore prima. • Monitorare i segni/sintomi da carenza di vitamina D (inclusendo i segni/sintomi di ipocalcemia e iperparatiroidismo secondario) e, se necessario, fornire un supplemento.
CARBAMAZEPINA	induzione del catabolismo di colecalciferolo	ridotta biodisponibilità sistemica di colecalciferolo	monitorare l'eventuale carenza di vitamina D (inclusendo i segni/sintomi di ipocalcemia e iperparatiroidismo secondario) e, se necessario, fornire un supplemento
FENITOINA			
FENOBARBITAL			

Metabolism of vitamin D3 by cytochromes P450.

Sakaki T1, Kagawa N, Yamamoto K, Inouye K.

Interplay between vitamin D and the drug metabolizing enzyme CYP3A4.

Wang Z1, Schuetz EG, Xu Y, Thummel KE.

The Association Between Drugs Frequently Used by the Elderly and Vitamin D Blood Levels: A Review of Observational and Experimental Studies

Anne Claire B. van Orten-Luiten, André Janse, Rosalie A. M. Dhonukshe-Rutten & Renger F. Witkamp

Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature.

Robien K 1 , Oppeneer SJ , Kelly JA , Hamilton-Reeves JM

Nutrition in Clinical Practice : Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition

Effects of long-term cholestyramine administration on vitamin D and parathormone levels in middle-aged men with hypercholesterolemia

Hoogwerf BJ, Hibbard DM, Hunninghake DB.. J Lab Clin Med. 1992 Apr;119(4):407-411.

Risk of Hypercalcemia in Blacks Taking Hydrochlorothiazide and Vitamin D

Paulette D. Chandler, MD, MPH,1,11 Jamil B. Scott, PhD, MPH,2 Bettina F. Drake, PhD, MPH,3 Kimmie Ng, MD, MPH,4,11 John P. Forman,5,11 Andrew T. Chan, MD,6,11 Gary G. Bennett, PhD,7 Bruce W. Hollis, PhD,8 Edward L. Giovannucci, MD, ScD,10,11 Karen M. Emmons, PhD,9,11 and Charles S. Fuchs, MD, MPH4,11

Hypercalcaemia following vitamin D and thiazide therapy in the elderly

Crowe M, Wollner L, Griffiths RA. Practitioner. 1984 Mar;228(1389):312-3.

Effects of vitamin D supplementation in atorvastatin-treated patients: a new drug interaction with an unexpected consequence.

Schwartz JB

Statins and vitamin D

Aloia JF, Li-Ng M, Pollack S. Am J Cardiol. 2007 Oct 15;100(8):1329.

Interaction between anticonvulsant drugs and vitamin D.

Richens A, Rowe DJ.

POTENZIALI INTERAZIONI TRA COLECALCIFEROLO E ALTRI FARMACI

3) Rete Nazionale di Farmacovigilanza

Schede di segnalazioni ADR relative a Colecalciferolo presenti in RNF				
Decessi	Gravi	Non Gravi	N.I.	Totale
0	153	322	12	487

- Il 57% delle segnalazioni riguarda pazienti > 65 anni;
- Le reazioni avverse più segnalate sono a carico di Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo (32,2%) e Patologie gastrointestinali (30,0%);
- La reazione avversa «**interazione farmacologica**» è presente in 4 segnalazioni, di cui 2 gravi

POTENZIALI INTERAZIONI TRA COLECALCIFEROLO E ALTRI FARMACI

3) Rete Nazionale di Farmacovigilanza

Schede di segnalazioni ADR relative a Colecalciferolo presenti in RNF				
Decessi	Gravi	Non Gravi	N.I.	Totale
0	153	322	12	487

FARMACO (S)	FARMACO (C)	ART	GRAVITA'	ETA'	SESSO
a. zoledronico colecalfiferolo ass.	prednisone	interazione farmacologica , osteonecrosi della mandibola/mascella	grave - invalidita' grave o permanente	75 anni	F
warfarin colecalfiferolo	Omeprazolo bisoprololo furosemide potassio canrenoato metformina	interazione farmacologica , aumento INR	non grave	64 anni	F
Warfarin Prednisone idrossiclorochina colecalfiferolo	Diltiazem digossina canrenone Salmeterolo in ass. Ramipril	interazione farmacologica , aumento INR	grave - altra condizione cl clinicamente rilevante	85 anni	F
Quetiapina colecalfiferolo risperidone		mancanza di effetto farmacologico, interazione farmacologica , allucinazioni uditive, insonnia, paranoia	non disponibile		F

POTENZIALI INTERAZIONI TRA COLECALCIFEROLO E ALTRI FARMACI

3) Rete Nazionale di Farmacovigilanza

Schede di segnalazioni ADR di Colecalciferolo presenti in RNF	
Decessi	Totale
0	487

+ n.6 segnalazioni
Warfarin + Colecalciferolo
ADR = aumento INR

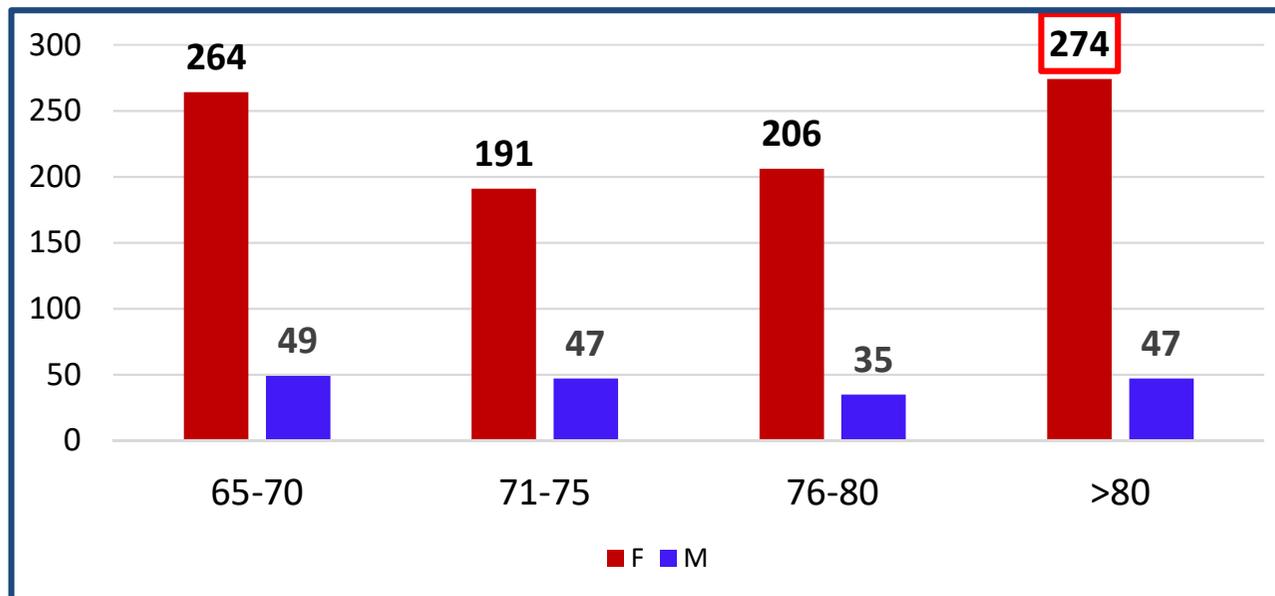
- Il 57% delle segnalazioni

FARMACO (S)	FARMACO (C)	GRAVITA'	ETA'	SESSO
a. zoledronico coletivo (32,2%) coleciferolo ass.	Patologie gastroenteriche premsione tra mandibola/mascella	grave - invalidita' grave o permanente	75 anni	F
warfarin coleciferolo	bisoprololo furosemide potassio canrenoato metformina	interazione farmacologica, aumento INR	non grave	64 anni F
Warfarin Prednisone idrossiclorochina coleciferolo	Diltiazem digossina canrenone Salmeterolo in ass. Ramipril	interazione farmacologica, aumento INR	grave - altra condizione cl clinicamente rilevante	85 anni F
Quetiapina coleciferolo risperidone		mancanza di effetto farmacologico, interazione farmacologica, allucinazioni uditive, insonnia, paranoia	non disponibile	F

POTENZIALI INTERAZIONI TRA COLECALCIFEROLO E ALTRI FARMACI

4) Stratificazione per età e sesso

- Dal database aziendale sono state estrapolate le prescrizioni di pazienti ≥ 65 anni con sovrapposizione temporale delle potenziali interazioni in esame nell'anno 2017;
- n. **1.113** pazienti (**2,1%** dei pazienti in trattamento con Vitamina D) sono in trattamento con associazioni potenzialmente interagenti;
- n. 935 pazienti (**84%**) sono femmine.



POTENZIALI INTERAZIONI TRA COLECALCIFEROLO E ALTRI FARMACI

5) Analisi delle interazioni



POTENZIALE INTERAZIONE	N. Pazienti	N. Prescrittori
Colecalciferolo - Magaldrato	835	279
Colecalciferolo - Fenobarbital	122	80
Colecalciferolo - Carbamazepina	111	82
Colecalciferolo - Idroclorotiazide	34	29
Colecalciferolo - Colestiramina	19	18
Colecalciferolo - Fenitoina	18	17

PAZIENTI TRATTATI <i>CONTEMPORANEAMENTE</i> CON 2 CONCOMITANZE POTENZIALMENTE INTERAGENTI			
N Pazienti	FARMACI CONCOMITANTI		
6	colecalfiferolo	fenitoina	fenobarbital
6	colecalfiferolo	fenobarbital	magaldrato
3	colecalfiferolo	magaldrato	carbamazepina
3	colecalfiferolo	fenobarbital	carbamazepina
2	colecalfiferolo	magaldrato	idroclorotiazide
1	colecalfiferolo	colestiramina	magaldrato
1	colecalfiferolo	fenitoina	magaldrato

POTENZIALI INTERAZIONI TRA COLECALCIFEROLO E ALTRI FARMACI

6) Informazioni al medico prescrittore

- *A tutti i Medici di Medicina Generale* è stata inviata una Nota informativa con:
 - il Consumo di Colecalciferolo nell'ASP RC;
 - Il dato di Colecalciferolo presente in RNF;
 - la tabella delle potenziali interazioni analizzate.

- *Ai prescrittori* per cui sono state rilevate le potenziali interazioni in analisi:
 - un Report dettagliato che prende in considerazione il singolo paziente e la singola potenziale interazione.

POTENZIALI INTERAZIONI TRA COLECALCIFEROLO E ALTRI FARMACI

6) Informazioni al medico prescrittore

Report prescrizioni concomitanti interagenti- dott. CO [REDACTED]									
ASSOCIAZIONE tra COLECALCIFEROLO-FENOBARBITAL									
Rilevanza clinica:	B (Moderata) - interazione associata ad un evento incerto o variabile								
Documentazione:	Riassunto caratteristiche Prodotto; Banca dati Modulo interazioni "Mario Negri"								
Meccanismo:	induzione del catabolismo di colecalciferolo								
Comportamento clinico:	monitorare l'eventuale carenza di vitamina D (inclusendo i segni/sintomi di ipocalcemia e iperparatiroidismo secondario) e, se necessario, fornire un supplemento.								
Possibili effetti:	ridotta biodisponibilità sistemica di colecalciferolo								
CF	1° FARMACO	2° FARMACO	n_pezzi 1° FARMACO	n_pezzi_2° FARMACO	prima_dispensazione_1° FARMACO	ultima_dispensazione_ 1° FARMACO	prima_dispensazione_2° FARMACO	ultima_dispensazione_2° FARMACO	
[REDACTED]	COLECALCIFEROLO	FENOBARBITAL	4	14	28/07/2017	08/09/2017	10/02/2017	14/12/2017	
ASSOCIAZIONE tra COLECALCIFEROLO e IDROCLOROTIAZIDE									
Rilevanza clinica:	B (Moderata) - interazione associata ad un evento incerto o variabile								
Documentazione:	Riassunto caratteristiche Prodotto; Banca dati Modulo interazioni "Mario Negri"								
Meccanismo:	effetti farmacologici additivi								
Comportamento clinico:	usare cautela nella cosomministrazione								
Possibili effetti:	ipercalcemia								
CF	1° FARMACO	2° FARMACO	n_pezzi 1° FARMACO	n_pezzi_2° FARMACO	prima_dispensazione_1° FARMACO	ultima_dispensazione_ 1° FARMACO	prima_dispensazione_2° FARMACO	ultima_dispensazione_2° FARMACO	
[REDACTED]	colecalciferolo	idroclorotiazide	2	9	29/08/2017	29/08/2017	05/01/2017	05/10/2017	
ASSOCIAZIONE TRA COLECALCIFEROLO e MAGALDRATO									
Rilevanza clinica:	B (Moderata) - interazione associata ad un evento incerto o variabile								
Documentazione:	Riassunto caratteristiche Prodotto; Banca dati Modulo interazioni "Mario Negri"								
Meccanismo:	aumento dell'assorbimento dell'alluminio								
Comportamento clinico:	se ne sconsiglia la cosomministrazione, se necessaria, monitorare la tossicità da alluminio ed eventualmente aggiustarne la dose								
Possibili effetti:	aumento del rischio di tossicità da alluminio (alterazioni della personalità, convulsioni, coma)								
CF	1° FARMACO	2° FARMACO	n_pezzi 1° FARMACO	n_pezzi_2° FARMACO	prima_dispensazione_1° FARMACO	ultima_dispensazione_ 1° FARMACO	prima_dispensazione_2° FARMACO	ultima_dispensazione_2° FARMACO	
[REDACTED] U	COLECALCIFEROLO	MAGALDRATO	12	6	06/02/2017	04/12/2017	13/01/2017	17/11/2017	
[REDACTED] J	COLECALCIFEROLO	MAGALDRATO	14	3	01/02/2017	22/12/2017	18/01/2017	23/12/2017	
[REDACTED] Q	COLECALCIFEROLO	MAGALDRATO	10	2	20/03/2017	01/12/2017	01/12/2017	01/12/2017	
[REDACTED] BP	COLECALCIFEROLO	MAGALDRATO	24	4	13/02/2017	28/10/2017	18/05/2017	28/10/2017	
[REDACTED] U	COLECALCIFEROLO	MAGALDRATO	18	7	26/01/2017	28/12/2017	26/01/2017	28/12/2017	



CONCLUSIONI

- Il trend in crescita delle prescrizioni di Colecalciferolo negli anni (più pazienti in trattamento, utilizzo di dosaggi più alti) oltre a comportare un utilizzo non sempre appropriato del farmaco, aumenta il **rischio per il paziente di andare incontro a potenziali interazioni** farmaco-vitamina D;
- Le *potenziali interazioni* oggetto dell'analisi, seppur non di rilevanza grave, pongono il problema sulla corretta prescrizione al singolo paziente e sulla possibilità di sviluppare reazioni avverse;
- Una *possibile strategia* per evitare o gestire le interazioni tra farmaci risiede nella sensibilizzazione mirata rivolta al prescrittore, che può essere:
 - preventiva/generale, tramite l'utilizzo di tabelle informative specifiche sulle potenziali interazioni (poca attenzione agli alert dei programmi gestionali);
 - di intervento/mirata, tramite l'invio di un report dettagliato per paziente sulle potenziali interazioni rilevate.
- L'analisi proseguirà, includendo anche le altre fasce d'età e le altre potenziali interazioni non analizzate, al fine di valutare se gli interventi intrapresi hanno influenzato la pratica prescrittiva da parte dei medici.