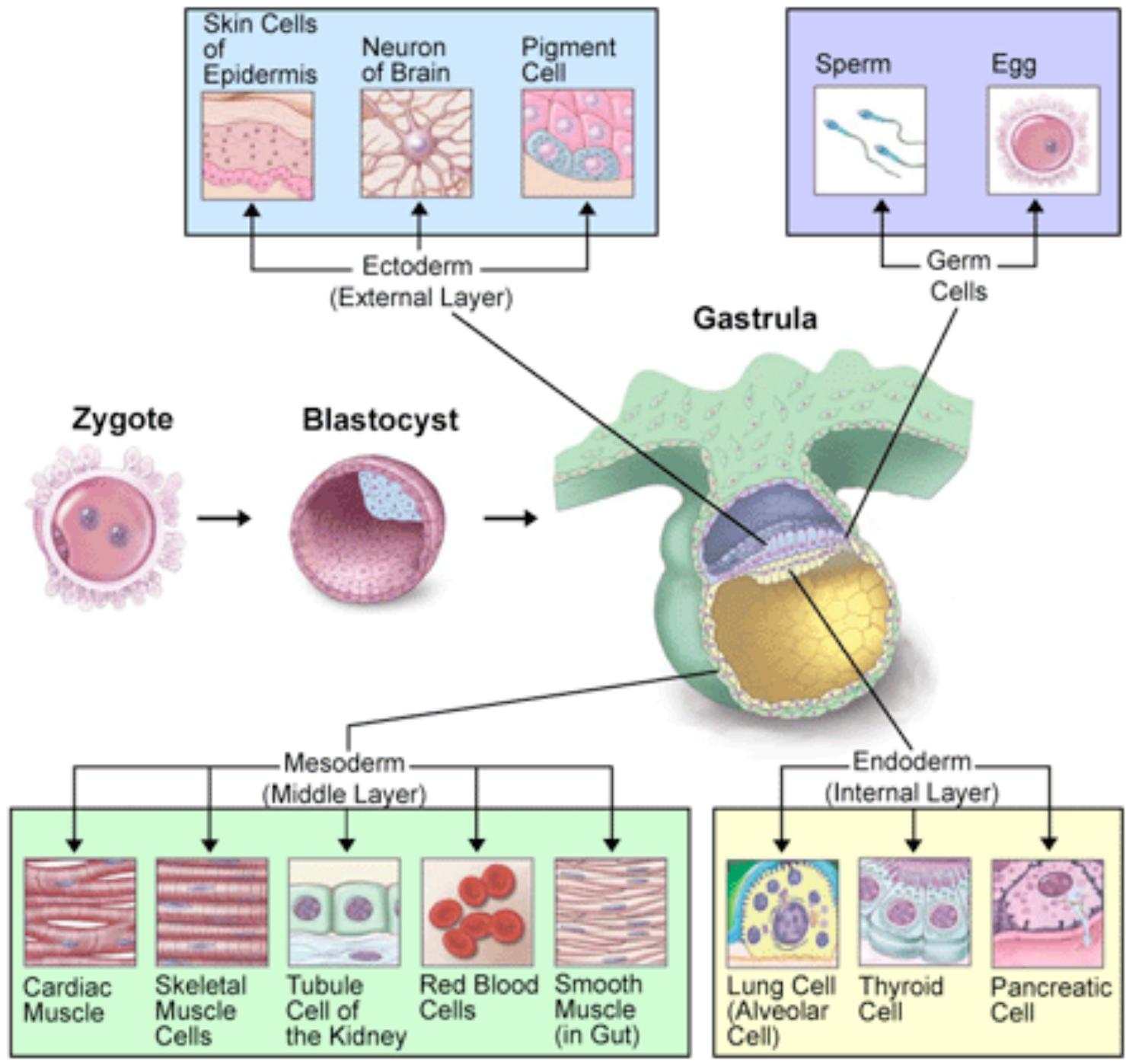


Teratogenesi

- Per teratogenesi si intende la comparsa di rilevanti malformazioni strutturali durante lo sviluppo fetale. Meno dell'1% dei difetti congeniti fetali sono attribuiti a farmaci somministrati alla madre.
- I meccanismi d'azione dei teratogeni non sono ancora completamente chiariti, sebbene il danno al DNA sia in molti casi uno dei fattori determinanti.
- I nuovi farmaci devono essere testati in femmine gravide di due specie di roditori e di una di non roditori (ad es. coniglio).

Stadio
 Forme della blasto
 Organ
 Istogomatur funzic



a
 ossici
 ad es.
 t,

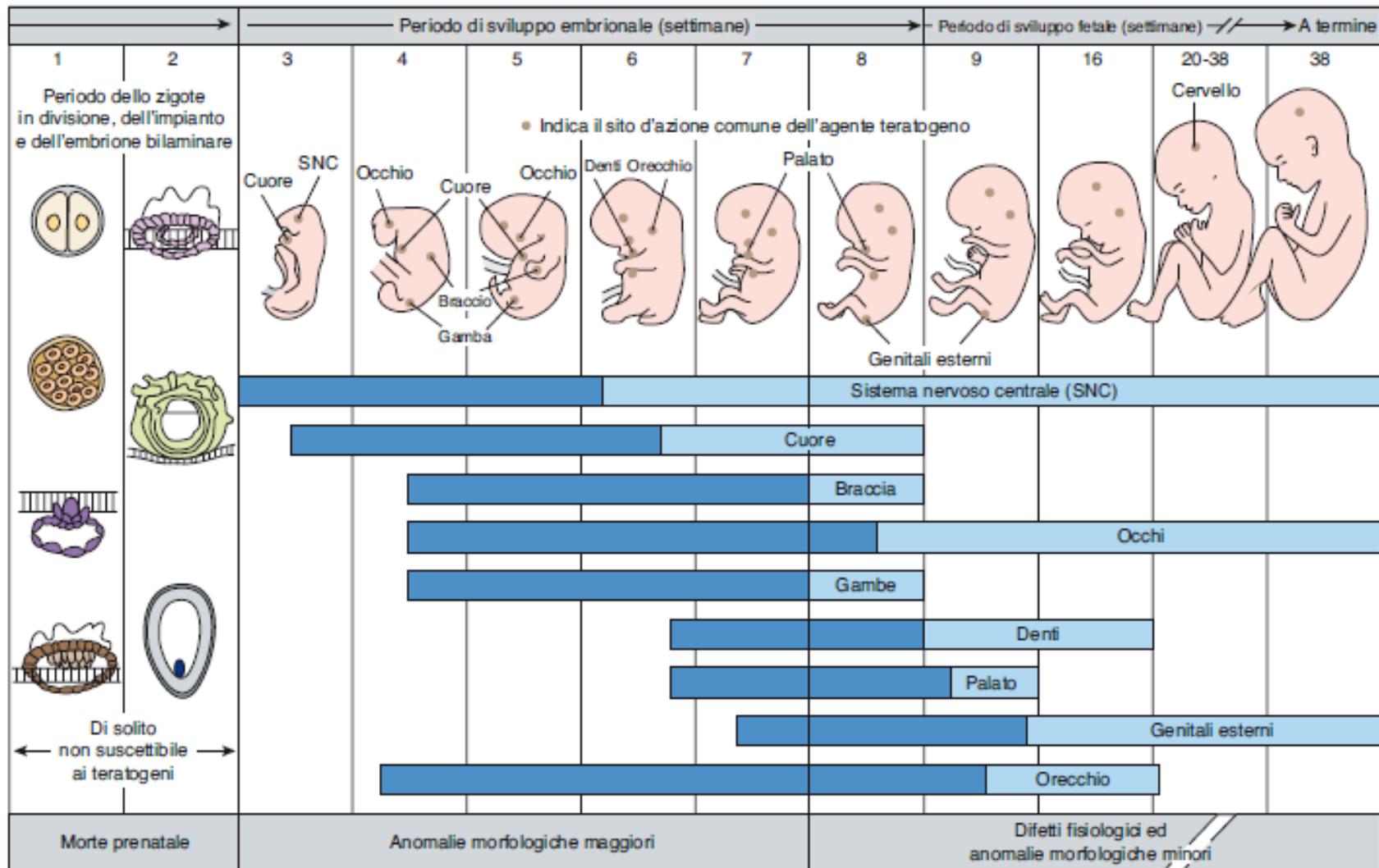
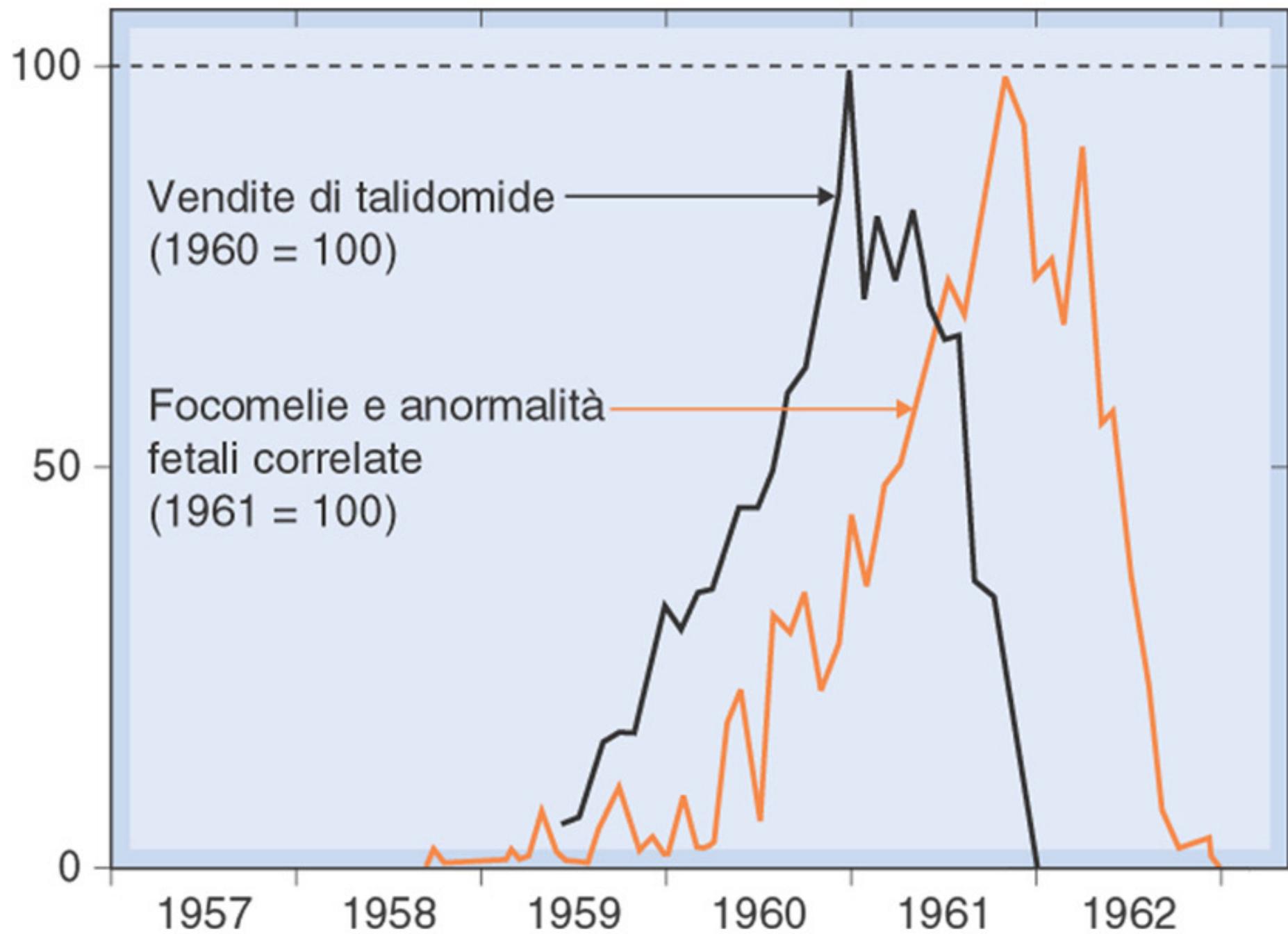


Figura 59-1. Diagramma schematico dei periodi critici dello sviluppo umano (Riprodotta, previo consenso, da Moore KL: *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 4th ed. Saunders, 1988).



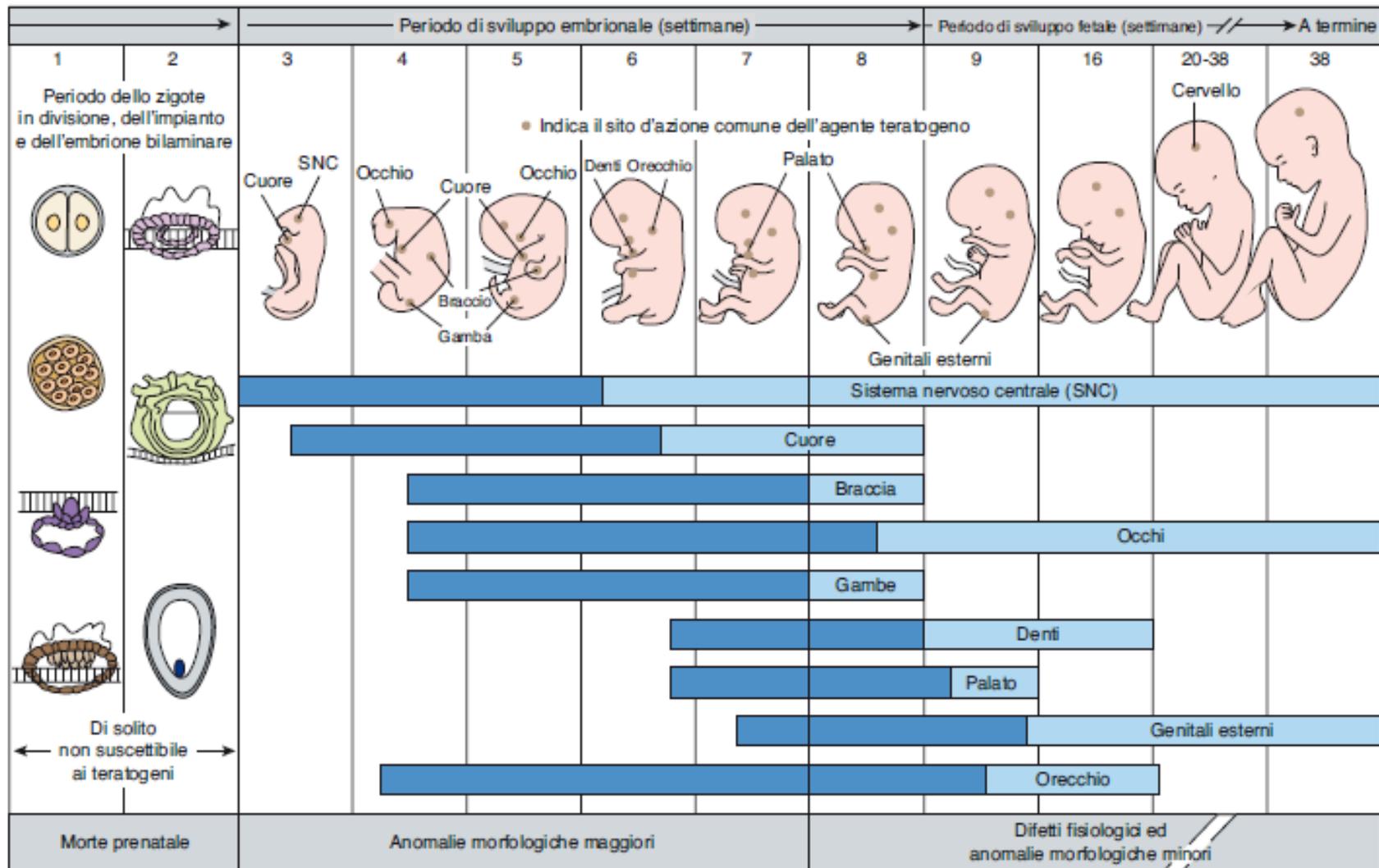
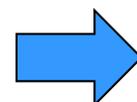
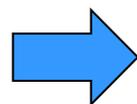


Figura 59-1. Diagramma schematico dei periodi critici dello sviluppo umano (Riprodotta, previo consenso, da Moore KL: *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 4th ed. Saunders, 1988).

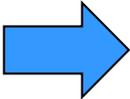
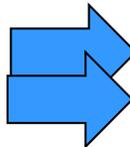
Tabella 59-1. Farmaci con effetti avversi significativi sul feto

Farmaco	Trimestre	Effetto
ACE-Inibitori	Tutti, specialmente il secondo e il terzo	Danno renale
Amfetamine	Tutti	Sospettato andamento anormale dello sviluppo, riduzione delle prestazioni scolastiche
Aminopterina	Primo	Gravi anomalie multiple
Androgeni	Secondo e terzo	Mascolinizzazione del feto femmina
Antidepressivi triciclici	Terzo	Con clomipramina, desipramina e imipramina sono stati riportati in alcuni casi sintomi di astinenza neonatale
Barbiturici	Tutti	L'uso cronico può portare a dipendenza neonatale
Busulfano	Tutti	Malformazioni congenite varie, riduzione del peso alla nascita
Carbamazepina	Primo	Difetti del tubo neurale
Ciclofosfamide	Primo	Anomalie congenite varie
Citarabina	Primo, secondo	Anomalie congenite varie
Clomipramina	Terzo	Letargia, ipotonia, cianosi e ipotermia neonatali
Clorpropamide	Tutti	Ipglicemia neonatale sintomatica prolungata
Cocaina	Tutti	Aumento del rischio di aborto spontaneo, rottura di placenta e travaglio prematuro, infarto cerebrale neonatale, lesioni cistiche corticali, anomalie dello sviluppo e riduzione delle prestazioni scolastiche
Diazepam	Tutti	L'uso cronico conduce a dipendenza neonatale
Dietilstilbestrolo	Tutti	Adenosi vaginale, adenocarcinoma vaginale a cellule chiare
Eroina	Tutti	L'uso cronico può condurre a dipendenza neonatale
Etanolo	Tutti	Rischio di sindrome alcolica fetale e difetti dello sviluppo neurologico alcool-relati
Etretinato	Tutti	Rischio elevato di malformazioni congenite multiple
Fenciclidina	Tutti	Anomalie dell'esame neurologico, riflesso di suzione ridotto e scarsa capacità di nutrirsi
Fenitoina	Tutti	Sindrome fetale idantoinica
Fumo (costituenti del fumo di tabacco)	Tutti	Ritardo della crescita intrauterina; prematurità, sindrome della morte improvvisa dell'infante; complicazioni perinatali



B.G.KATZUNG
S.B.MASTERS
A.J.TREVOR

FARMACOLOGIA
GENERALE E CLINICA

	Ioduri	Tutti	Gozzo congenito, ipotiroidismo
	Isotretinoina	Tutti	Elevatissimo rischio di malformazioni del SNC, viso, orecchio ed altre
	Litio	Primo	Anomalia di Ebstein
	Metadone	Tutti	L'uso cronico può condurre a dipendenza neonatale
	Metiltiouracile	Tutti	Ipotiroidismo
	Metotrexato	Primo	Malformazioni congenite multiple
	Metronidazolo	Primo	Può essere mutageno (in base ai risultati ottenuti in studi animali; non c'è alcuna evidenza di effetti mutageni o teratogeni nella specie umana)
	Micofenolato mofetil	Primo	Serie malformazioni del volto, arti, altri organi
	Misoprostolo	Primo	Sequenza di Moebius
	Penicillamina	Primo	<i>Cutis laxa</i> , altre malformazioni congenite
	Propiltiouracile	Tutti	Gozzo congenito
	Solventi organici	Primo	Malformazioni multiple
	Streptomicina	Tutti	Tossicità sull'ottavo paio dei nervi encefalici
	Talidomide	Primo	Focomelia (ossa lunghe degli arti accorciate od assenti) e varie malformazioni interne
Tamoxifene	Tutti	Aumento del rischio di aborti spontanei o di danno fetale	
	Tetraciclina(e)	Tutti	Discromie ed alterazioni dentarie, alterazione della crescita delle ossa
	Trimetadione	Tutti	Anomalie congenite multiple
	Valproico, acido	Tutti	Difetti del tubo neurale, malformazioni degli arti e cardiache
	Warfarin	Primo	Ipoplasia del ponte nasale, condrodiplosia
Secondo		Malformazioni del SNC	
Terzo		Rischio di emorragie. Interromperne l'uso un mese prima del parto	



B.G.KATZUNG
S.B.MASTERS
A.J.TREVOR

**FARMACOLOGIA
GENERALE E CLINICA**

20/10/2014

Il Comitato di Valutazione del Rischio per la Farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) dell'Agenzia Europea del Farmaco (European Medicine Agency, EMA) ha raccomandato il rafforzamento delle restrizioni all'utilizzo dei farmaci a base di valproato a causa del rischio di malformazioni e di problemi di sviluppo nei bambini esposti al valproato in utero.

Il PRAC ha richiamato l'attenzione sull'utilizzo del valproato per il trattamento dell'epilessia o del disturbo bipolare nelle ragazze e nelle donne che sono o possono restare incinte a meno che altri trattamenti non siano risultati inefficaci o non tollerati.

Le donne per cui il valproato rappresenta l'unica scelta terapeutica, dopo che sono state trattate senza successo con altri trattamenti, devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci e la terapia deve essere iniziata e supervisionata da un medico con esperienza nel trattare queste condizioni.

Il PRAC inoltre raccomanda che i medici che prescrivono valproato forniscano alle donne informazioni complete per assicurarsi che abbiano compreso i rischi e per sostenere la propria decisione.

Queste raccomandazioni fanno seguito a una revisione dei dati disponibili sugli effetti dell'esposizione al valproato durante la gravidanza: studi recenti, infatti, hanno dimostrato una percentuale di rischio di problemi dello sviluppo fino al 30-40% nei bambini di età prescolare esposti al valproato in utero, inclusi ritardo nel iniziare a camminare e a parlare, problemi di memoria, difficoltà nell'eloquio e nel linguaggio e ridotta abilità intellettuale.

Tabella 59-2. Categorie di rischio teratogeno secondo la FDA

Categoria	Descrizione
A	Studi controllati su donne non hanno dimostrato alcun rischio per il feto nel primo trimestre (e non vi sono evidenze di rischio nei trimestri successivi) e la possibilità di danno fetale appare remota
B	Studi sulla riproduzione in animali non hanno dimostrato rischi per il feto, ma non vi sono studi controllati in donne in gravidanza, oppure studi sulla riproduzione in animali hanno evidenziato un effetto sfavorevole (diverso dalla riduzione della fertilità) che non è stato confermato in studi controllati in donne nel primo trimestre di gravidanza (e non vi sono evidenze di rischio nei trimestri successivi)
C	Studi su animali hanno riportato effetti sfavorevoli sul feto (teratogeni, embriocidi od altro) e non vi sono studi controllati in donne oppure non sono disponibili studi su donne o animali. Il farmaco dev'essere somministrato solo nel caso in cui il potenziale beneficio giustifichi il potenziale rischio per il feto
D	Vi sono evidenze di rischio per il feto nell'uomo, ma i benefici dell'uso in donne in gravidanza può essere accettabile nonostante il rischio (ad esempio nel caso in cui il farmaco sia necessario per una condizione di pericolo di vita o per una patologia grave per cui farmaci più sicuri non possano essere impiegati o siano inefficaci)
X	Studi su animali ed esseri umani hanno dimostrato anomalie fetali, oppure vi sono evidenze di rischio fetale basate su esperienze sull'uomo od entrambi i casi ed il rischio dell'uso del farmaco supera qualsiasi possibile beneficio. Il farmaco è controindicato in donne che sono o possono entrare in gravidanza.

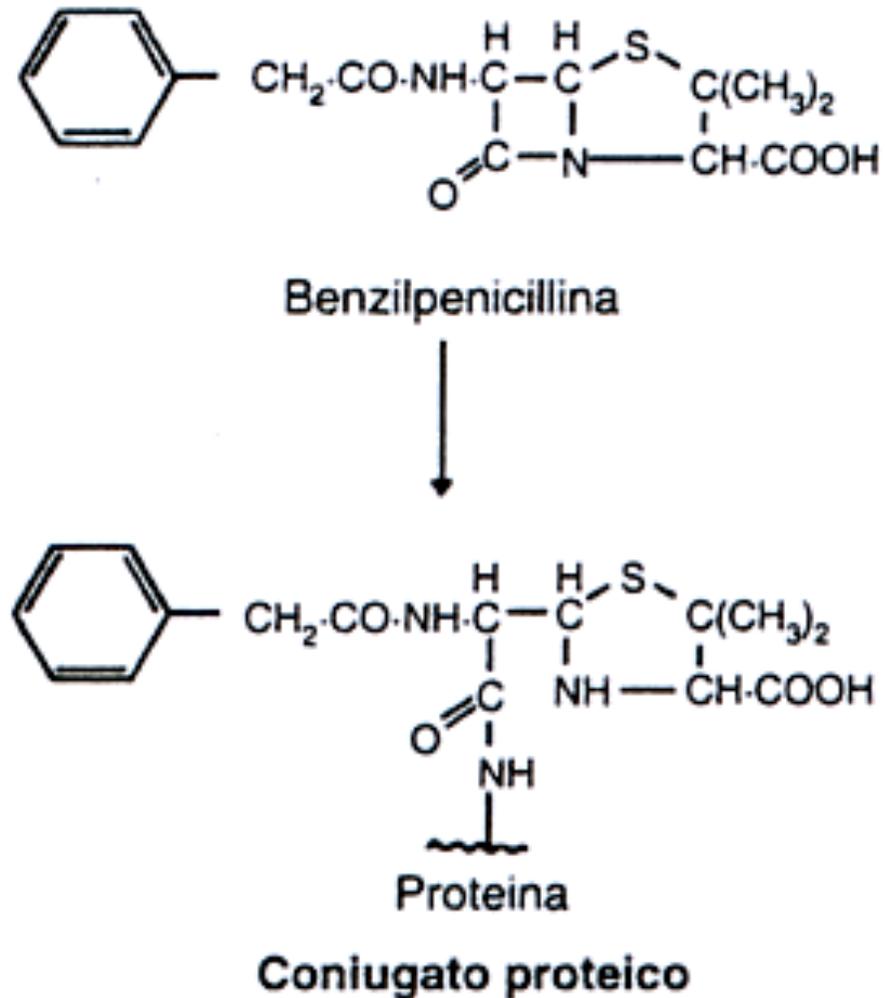


B.G.KATZUNG
S.B.MASTERS
A.J.TREVOR

**FARMACOLOGIA
GENERALE E CLINICA**

Reazioni allergiche o di ipersensibilità

I farmaci sono in genere molecole di piccole dimensioni e NON sono immunogeni. I farmaci o i loro metaboliti reattivi (apteni) possono legarsi covalentemente alle proteine tissutali per formare immunogeni. La penicillina costituisce un importante esempio.

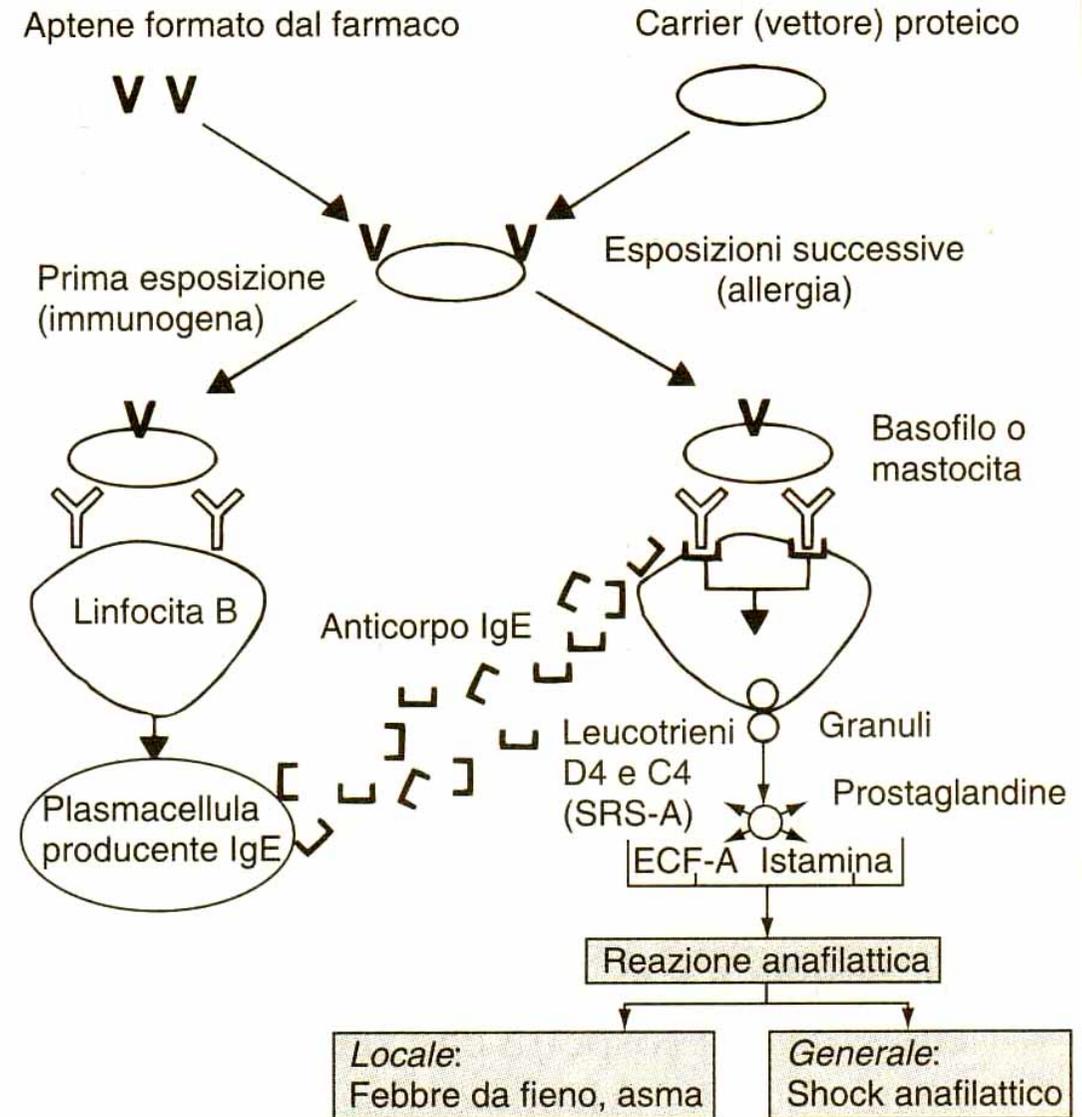


Reazioni allergiche o di ipersensibilità

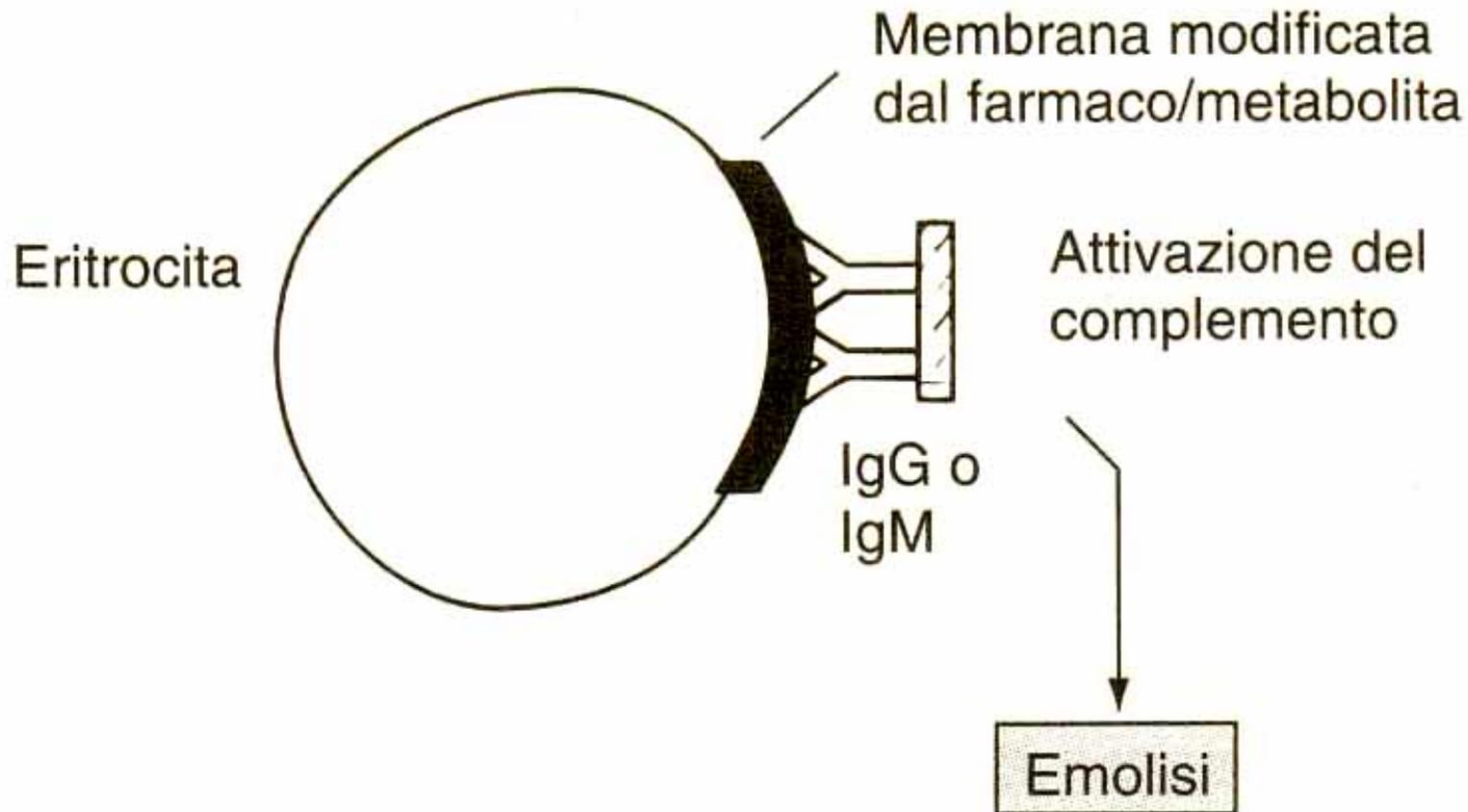
Tipo I: ipersensibilità immediata o anafilattica.
Si manifesta quando un composto antigenico evoca la formazione di anticorpi del tipo IgE, che si fissano sui mastociti.

Successivamente, il contatto con il composto provoca il rilascio dai mastociti di istamina, fattore attivante le piastrine, eicosanoidi, citochine, ecc.

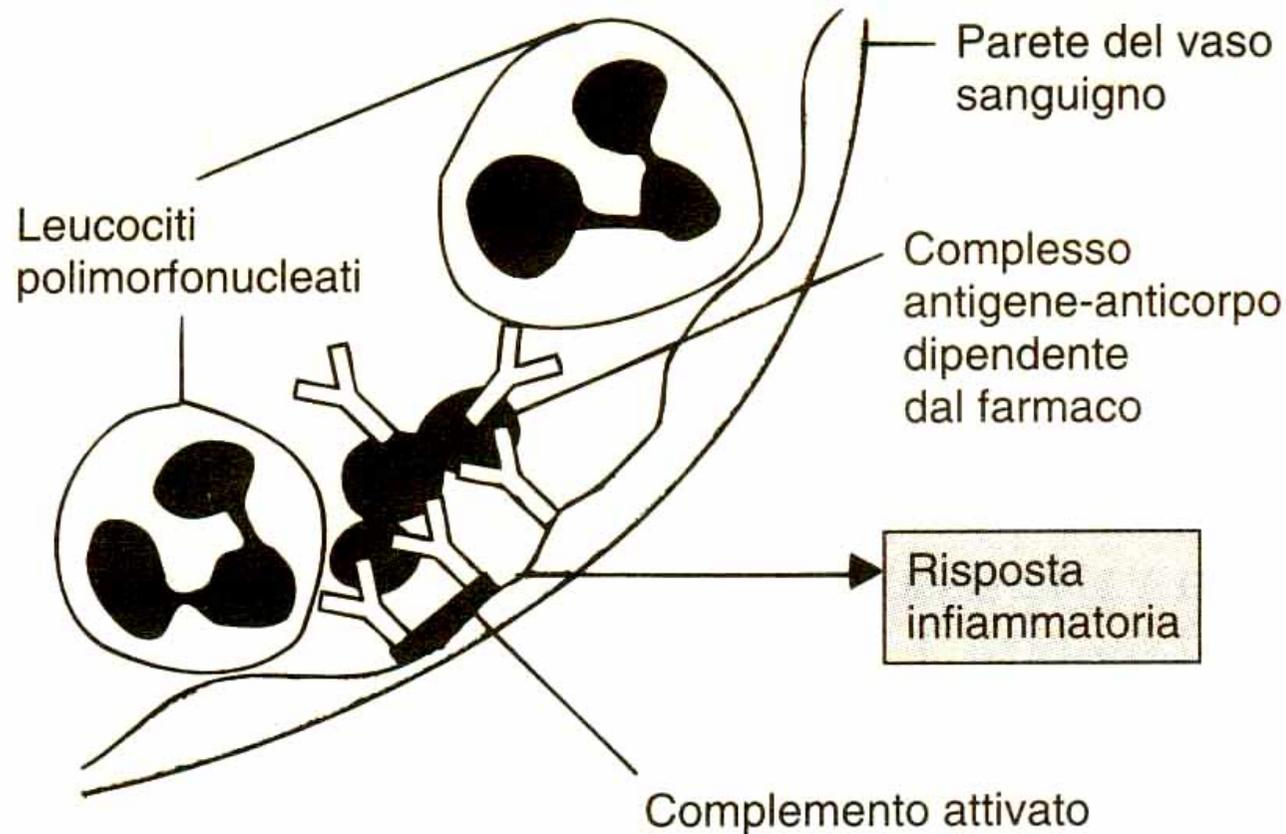
(shock anafilattico da penicillina).



Tipo II: ipersensibilità citotossica anticorpo-dipendente. I farmaci possono modificare le proteine dell'organismo ospite, che appaiono estranee, stimolando una risposta anticorpale. La reazione antigene anticorpo inizia la sequenza del complemento e può fornire una base per l'attacco da parte delle cellule killer (anemia emolitica da sulfamidici e metildopa, agranulocitosi da cloramfenicolo, trombocitopenia da chinina, eparina e diuretici tiazidici, epatite da alotano). Di solito si risolvono nel giro di alcuni mesi dopo la sospensione dell'agente responsabile.



Tipo III: ipersensibilità complesso mediata, reazioni di Arthus. Si manifesta quando gli anticorpi reagiscono con un antigene solubile. I complessi antigene anticorpo possono attivare il complemento. I complessi si depositano sull'endotelio vascolare, dove avviene una risposta infiammatoria definita malattia da siero, queste reazioni durano 6-12 giorni e quindi scompaiono in seguito alla sospensione dell'agente scatenante.



Tipo IV: ipersensibilità ritardata

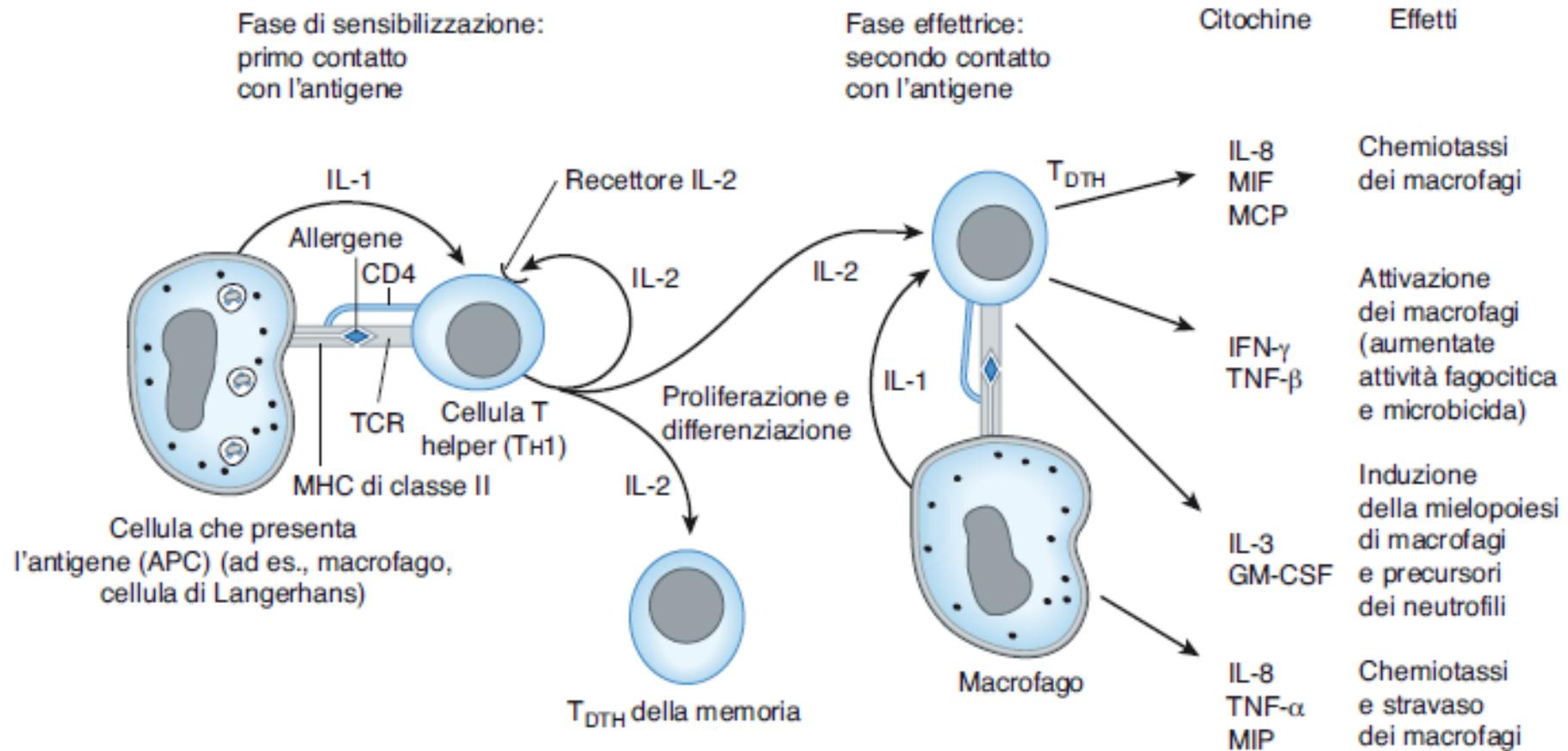


Figura 55-6. Meccanismo dell'ipersensibilità di tipo IV (DTH). Nella **fase di sensibilizzazione** l'allergene elaborato (ad es. da piante del genere *Toxicodendron*, es. *T. vernix*, N.d.T.) è presentato alle cellule CD4 TH1 ad opera delle cellule che presentano l'antigene (APC) in associazione con molecole di MHC di classe II. Le cellule T sono indotte ad esprimere recettori per l'IL-2 e sono stimulate a proliferare ed a differenziarsi in cellule T_{DTH} della memoria. Il secondo contatto con l'antigene avvia la **fase effettrice** nella quale le cellule T_{DTH} rilasciano citochine che richiamano ed attivano macrofagi e neutrofili infiammatori non specifici. Queste cellule mostrano attività fagocitica e microbicida aumentate e rilasciano grandi quantità di enzimi litici che causano estesi danni tissutali.

- Cause di inefficacia o di tossicità dei farmaci
 - età, sesso, peso
 - malattie concomitanti
 - stile di vita (alcool, fumo)
 - interazioni tra farmaci
 - variazioni genetiche degli enzimi farmaco metabolizzanti, dei recettori o trasportatori
- Le interazioni tra farmaci sono responsabili di 1/3 degli effetti avversi in pazienti ospedalizzati e di metà del costo attribuibile agli effetti collaterali

Prevalence, risk factors and main features of adverse drug reactions leading to hospital admission

Consuelo Pedrós · Beatriz Quintana · Mireia Rebolledo ·
Núria Porta · Antoni Vallano · Josep Maria Arnau

Received: 11 October 2013 / Accepted: 8 December 2013 / Published online: 21 December 2013

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Abstract

Purpose To assess the prevalence of hospital admission related to adverse drug reactions (ADRs) in a third-level hospital, to analyse the associated factors, and to describe the reactions and the drugs involved.

Methods A cross-sectional study was conducted for a 120-day period. Patients that were urgently hospitalized entered the study. The primary endpoint was the ADR-related urgent admission. A descriptive analysis of demographic, clinical, and drug-related variables was performed. The association between the likelihood of urgent admission due to ADRs and age, gender, and number of drugs used was analysed. A descriptive analysis of the suspected drugs and the reactions in ADR-related admissions was performed.

Results Overall, 186 out of 4,403 hospital admissions were due to ADRs (prevalence: 4.2 % [95 % CI 3.7–4.8 %]). Age

(≥ 65 years: OR 1.59 [95 % CI 1.10–2.29]) and number of drugs used at the time of admission (3–5 drugs: OR 5.07 [95 % CI 2.71–9.59]; 6–9 drugs: OR 5.90 [95 % CI 3.16–11.0]; ≥ 10 drugs: OR 8.94 [95 % CI 4.73–16.89]), but not gender, were identified as independent factors associated with ADR-related hospitalization. The overall in-hospital stay for patients admitted with ADRs amounted to 1,785 days. The ADRs were mainly type A reactions (92 %). Acute renal failure related to renin-angiotensin system inhibitors, haemorrhage due to anticoagulants, and upper gastrointestinal bleeding related to antiplatelet drugs and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs were the most frequent.

Conclusion Over 4 % of urgent hospitalizations are caused by ADRs, which are dose-related and predictable in more than 90 % of cases. The main risk factors are advanced age and polypharmacy.

Table 2 Factors associated with adverse drug reaction-related hospital admission

	OR (95 % CI)	<i>p</i> -value
Age		
<65 years	Reference	
≥65 years	1.59 (1.10-2.29)	0.013
Number of drugs being taken at admission		
≤2	Reference	
3-5	5.07 (2.71-9.50)	<0.001
6-9	5.90 (3.16-11.01)	<0.001
≥10	8.94 (4.73-16.89)	<0.001

OR odds-ratio; *95 % CI* 95 % confidence interval

Quanto sono frequenti le interazioni tra farmaci?

- Incidenza globale = 4,1%
- Nei pazienti con malattia critica, in quelli con malattie croniche e negli anziani (perché in genere assumono più farmaci e per la compromissione dei meccanismi omeostatici e di eliminazione) l'incidenza è maggiore:
 - Epilettici 6%
 - In alcune popolazioni geriatriche 88%

- Oggi per l'approvazione di un nuovo farmaco da parte dell'Unione Europea sono richiesti studi *in vitro* e *in vivo* per valutare su base farmacocinetica (in particolare sul metabolismo) e farmacodinamica le potenziali interazioni
- È inoltre richiesto un attento monitoraggio degli eventi avversi durante gli studi clinici per identificare nuove interazioni tra farmaci

Le interazioni farmacologiche sono destinate ad aumentare

- La ricerca farmacologica tende a produrre un numero sempre crescente di farmaci
- Il progressivo invecchiamento della popolazione determina un aumento dei soggetti con pluripatologie, per lo più croniche
- Si fa sempre più strada il fenomeno della poliprescrizione
- È sempre maggiore la disponibilità di farmaci da automedicazione
- È in crescita il ricorso alla medicina alternativa e ai prodotti a base di erbe



Polifarmacia nell'anziano: possibili cause

- Patologie multiple, spesso croniche (Bolt C & Wieland GD, JAMA 2010).
- "frammentazione delle cure" e scarsa comunicazione tra gli specialisti.
- Reazioni avverse trattate come patologie - The prescribing cascade (Rochon PA & Gurwitz JH, Lancet 1995).



Che cosa sono le interazioni tra farmaci?

- La risposta farmacologica o clinica alla somministrazione di un'associazione di farmaci è diversa da quella prevista in base agli effetti noti dei farmaci somministrati singolarmente. L'effetto netto dell'associazione può essere:
 - Sinergismo
 - Antagonismo
 - Alterazione dell'effetto di uno o di più di uno dei farmaci o produzione di effetti idiosincrasici, cosicchè si osserva un effetto clinico che normalmente non è associato all'impiego di questi farmaci
- L'interazione può causare
 - Effetti positivi
 - Effetti negativi
- Nella pratica clinica la maggior parte delle interazioni non sono importanti o lo sono raramente

Interazioni tra farmaci

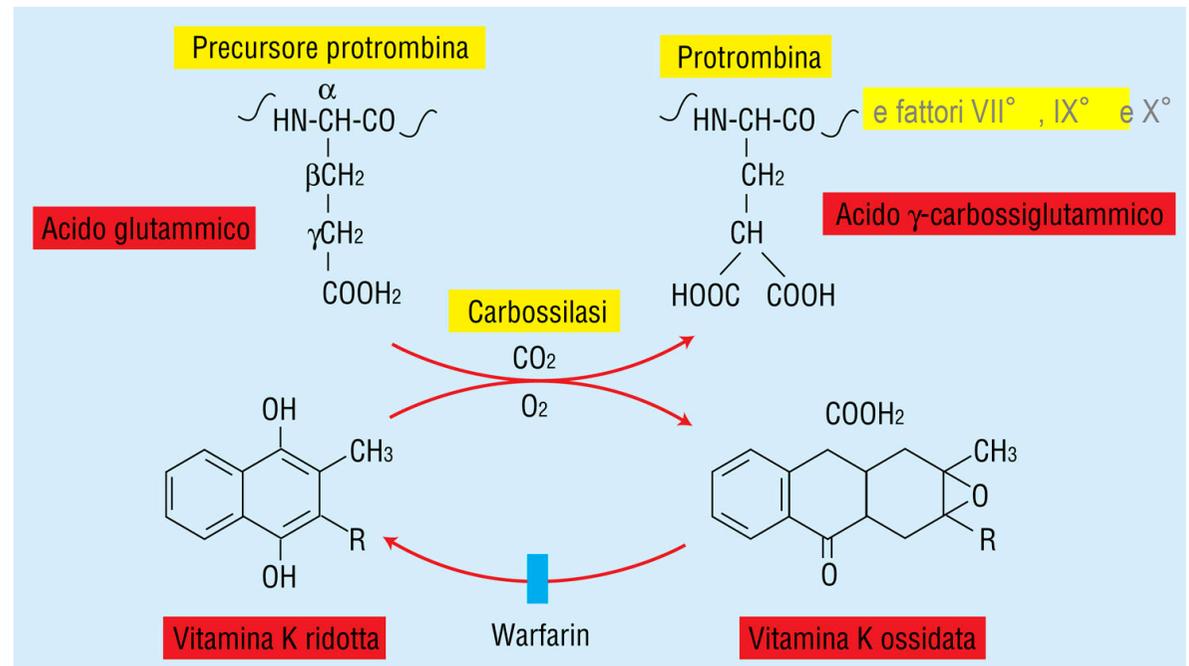
- Farmaceutiche
- Farmacodinamiche
 - Dirette
 - Indirette
- Farmacocinetiche
 - Assorbimento
 - Distribuzione
 - Metabolismo
 - Escrezione

Interazioni farmacologiche

- Molte molecole possono interferire tra loro in vitro, con formazione di complessi insolubili.
 - penicillina G e eparina
 - penicilline e aminoglicosidici
 - penicillina e fenitoina
 - idrocortisone e eparina
- E' buona norma evitare di combinare farmaci tra loro arbitrariamente

Interazioni farmacodinamiche

- Dirette: i due farmaci competono per lo stesso recettore o sistema enzimatico
 - Agonisti selettivi dei recettori β_2 e antagonisti β_1 non selettivi
 - Naloxone e oppiacei
 - Flumazenil e benzodiazepine
 - Vitamina K e anticoagulanti orali



Interazioni farmacodinamiche

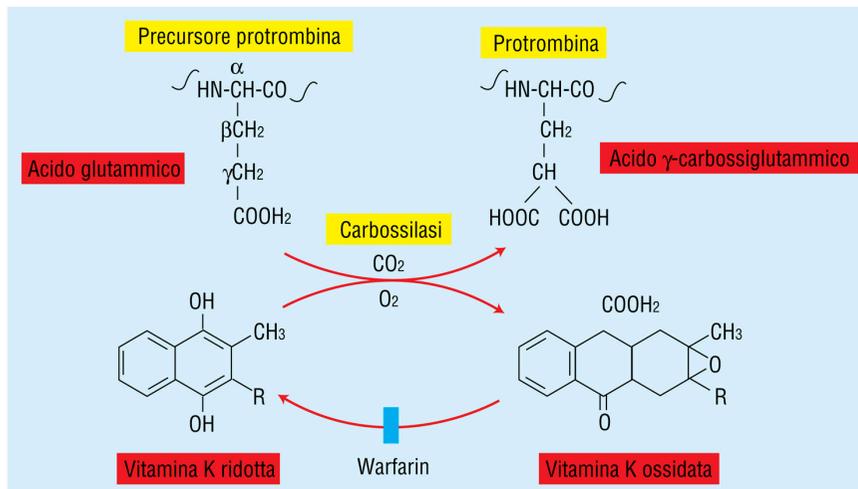
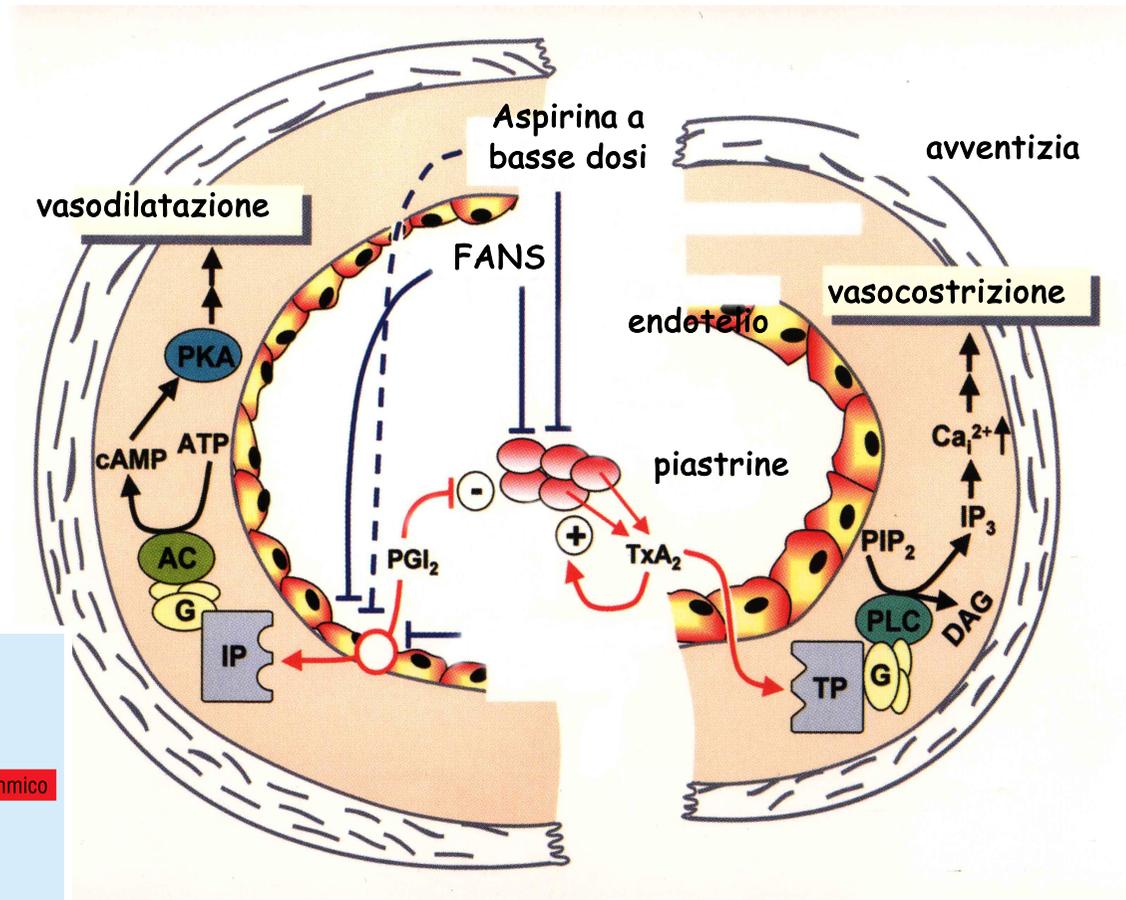
- Indirette: i due farmaci agiscono sugli stessi sistemi fisiologici
 - Depressori del SNC (alcol, ipnotici, antidepressivi, analgesici oppiacei, antiepilettici, antiistaminici, marijuana...)



Diazossido e altri antiipertensivi (idralazina, midoxidil, ACE inibitori, calcio antagonisti)

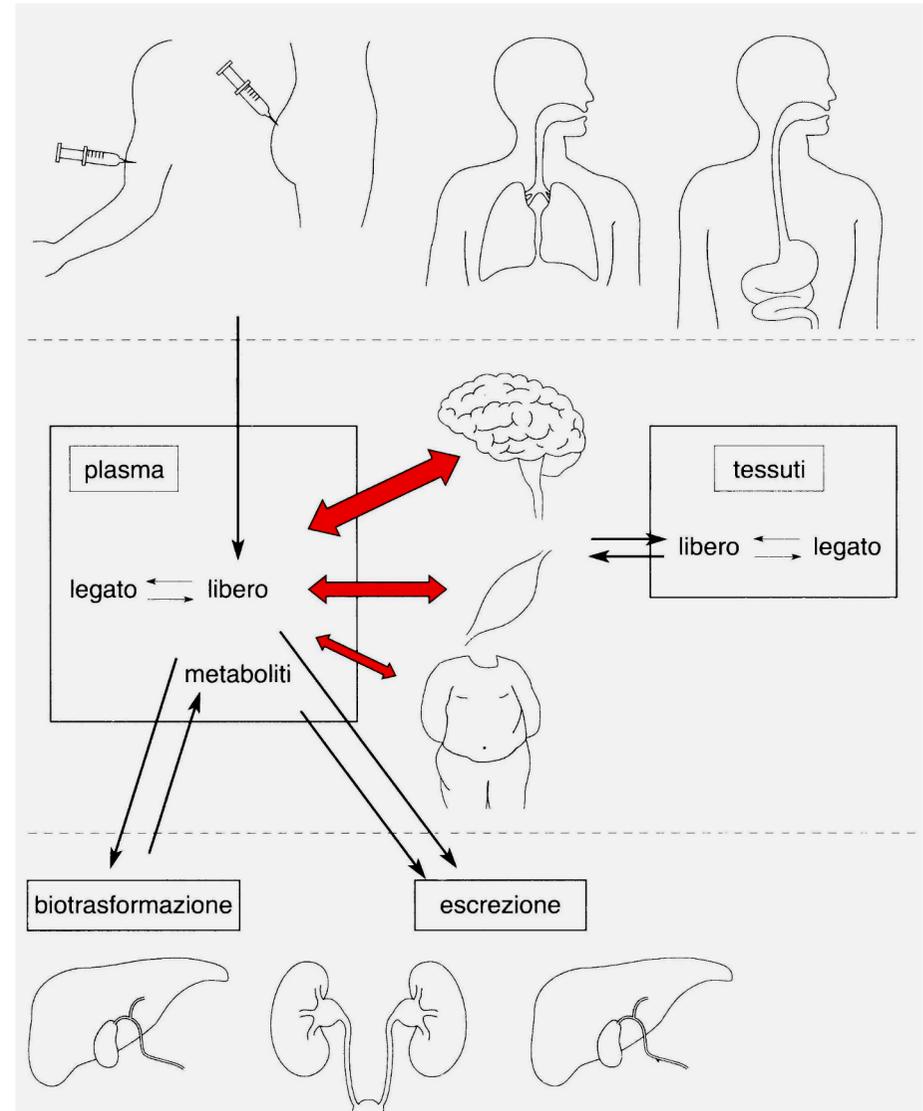
Interazioni farmacodinamiche

- Indirette:
 - FANS e anticoagulanti orali



Interazioni farmacocinetiche

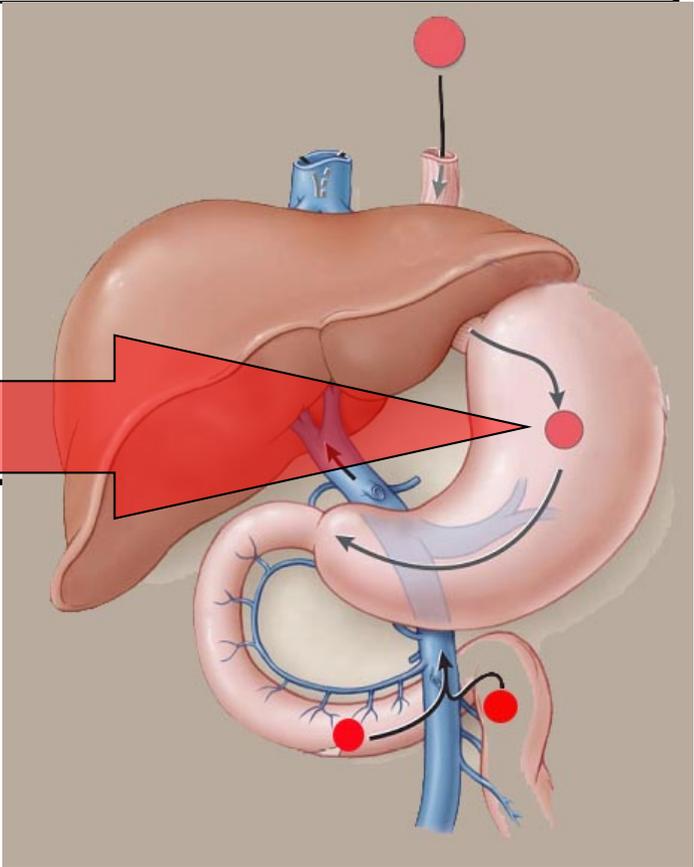
- Assorbimento
- Distribuzione
- Metabolismo
- Escrezione

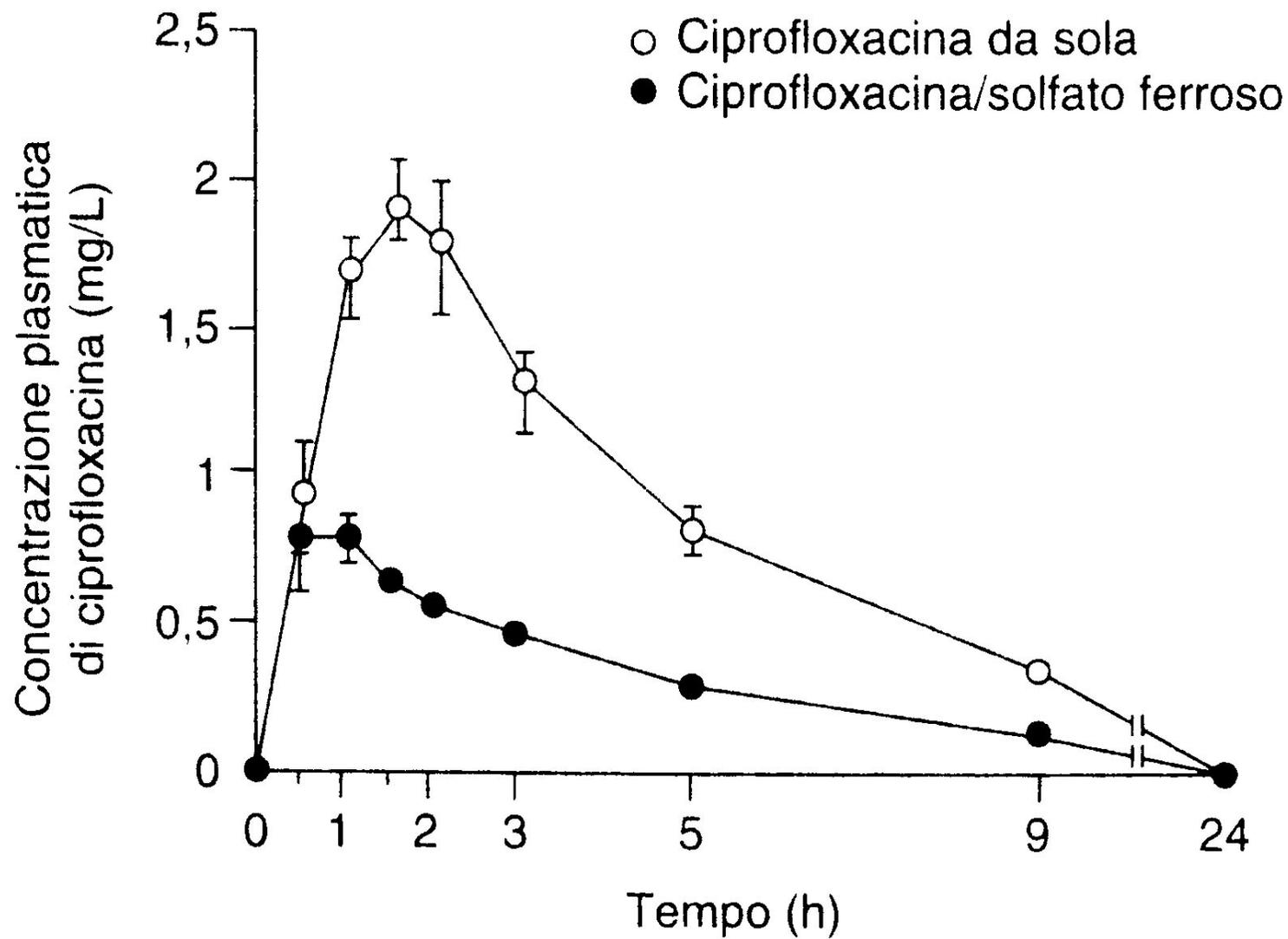


Interazioni a livello di assorbimento

- Interazioni di natura chimico-fisica o dirette

Meccanismo	Farmaco	Farmaco di cui è ridotto l'assorbimento
Azione chelante	Antiacidi a base di alluminio, calcio e magnesio, solfato ferroso, sulcrafato	Fluorochinoloni, tetracicline, bifosfonati



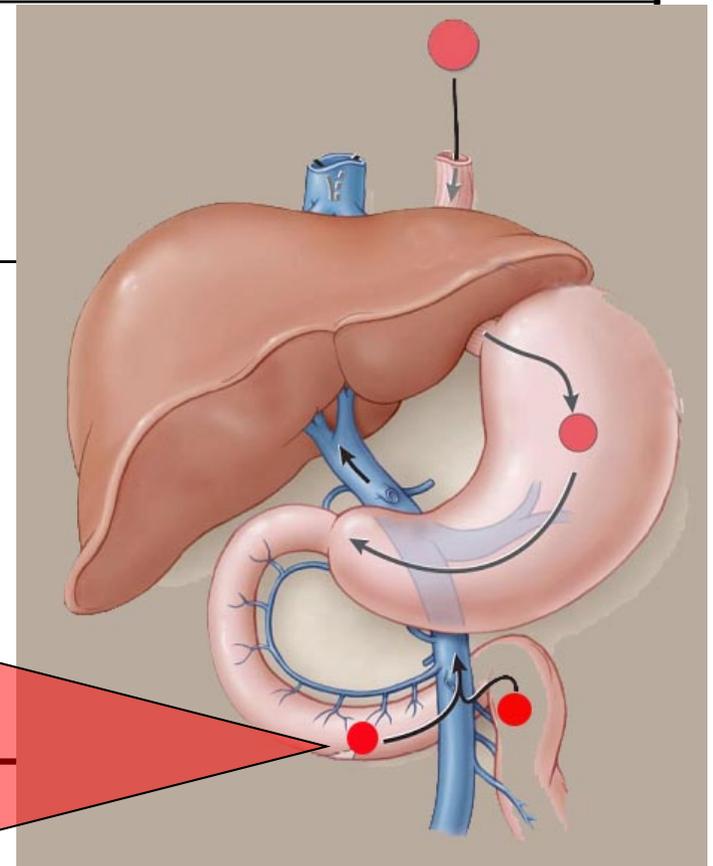


Lehto et al., Br J Clin Pharmacol.37:82,1994.

Interazioni a livello di assorbimento

- Interazioni di natura chimico-fisica o dirette

Meccanismo	Farmaco	Farmaco di cui è ridotto l'assorbimento
Adsorbimento	Colestiramina (Questran®)	Pravastatina, piroxicam, anticoagulanti, digossina
Adsorbimento	Pectina, caolino, bismuto	Cloropromazina, anticoagulanti, fenitoina, digossina, cimetidina, ranitidina, ketoconazolo, fluorochinolonici



Interazioni a livello di assorbimento

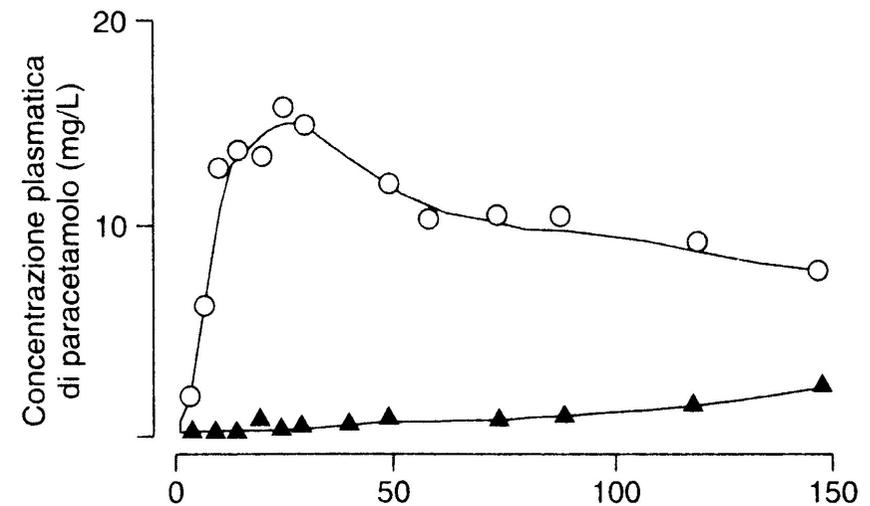
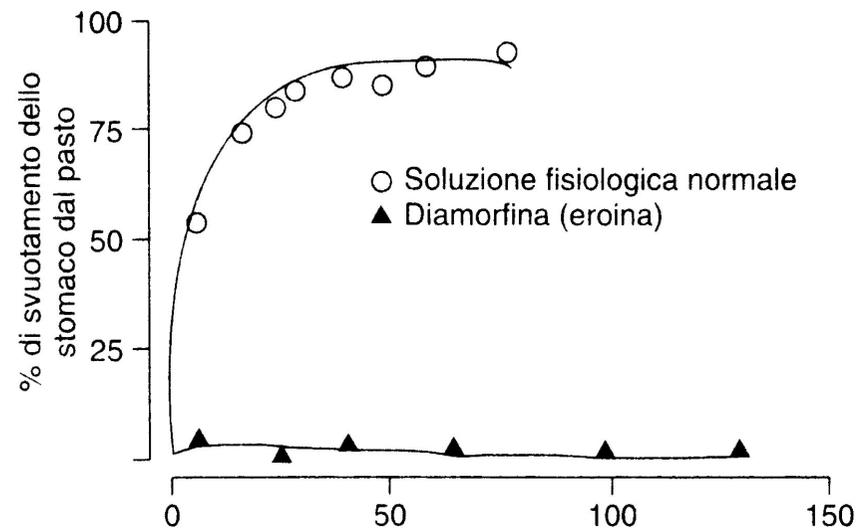
- Interazioni di tipo indiretto
 1. Alterazioni del pH gastrointestinale

Meccanismo	Farmaco	Farmaco di cui è alterato l'assorbimento
↑ pH gastrico	H ₂ antagonisti (cimetidina, ranitidina, famotidina), inibitori della pompa protonica, sulcrafato	↓ assorbimento: itraconazolo e ketoconazolo ↑ assorbimento: penicillina G, nafcillina, diisopiramide, gliburide, glipizide

Interazioni a livello di assorbimento

- Interazioni di tipo indiretto
 2. Alterazioni dello svuotamento e della motilità gastrointestinale

Meccanismo	Farmaco	Farmaco di cui è alterato l'assorbimento
↓ svuotamento gastrico e motilità intestinale	Oppiacei, anticolinergici, β -agonisti, antiacidi contenenti alluminio	↓ velocità di assorbimento: paracetamolo ↑ assorbimento: clorotiazide, digossina

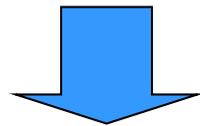


Tempo dopo l'ingestione (min)

Nimmo et al., Br J Clin Pharmacol. 2: 509, 1975

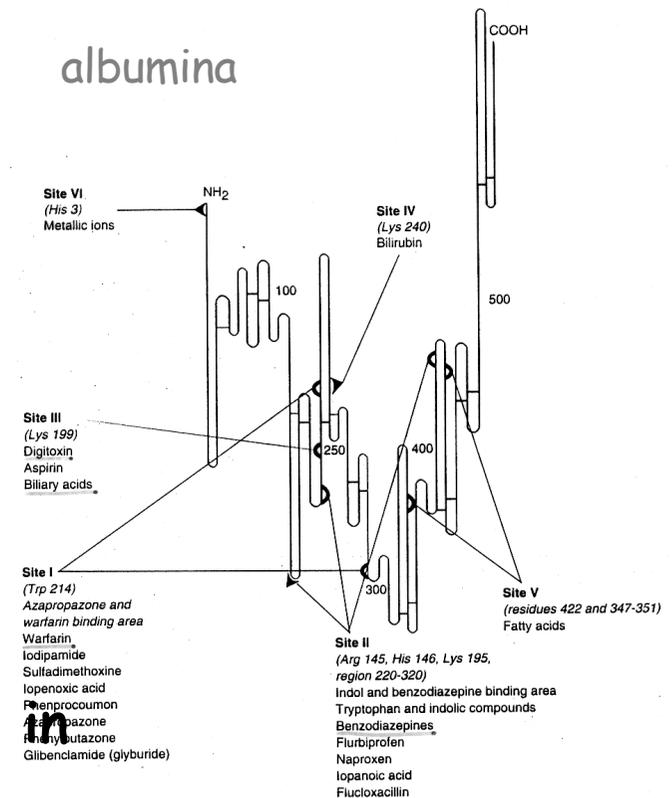
Interazioni a livello di distribuzione

- Nel sangue i farmaci acidi sono legati all' albumina
- I farmaci basici sono legati alla α_1 -glicoproteina acida
- L' aggiunta di un altro farmaco può determinare lo spiazzamento del farmaco primario dal suo sito di legame plasmatico, alterandone la cinetica
- Lo spiazzamento rende disponibile una maggior quantità di farmaco libero



umentato effetto farmacologico...

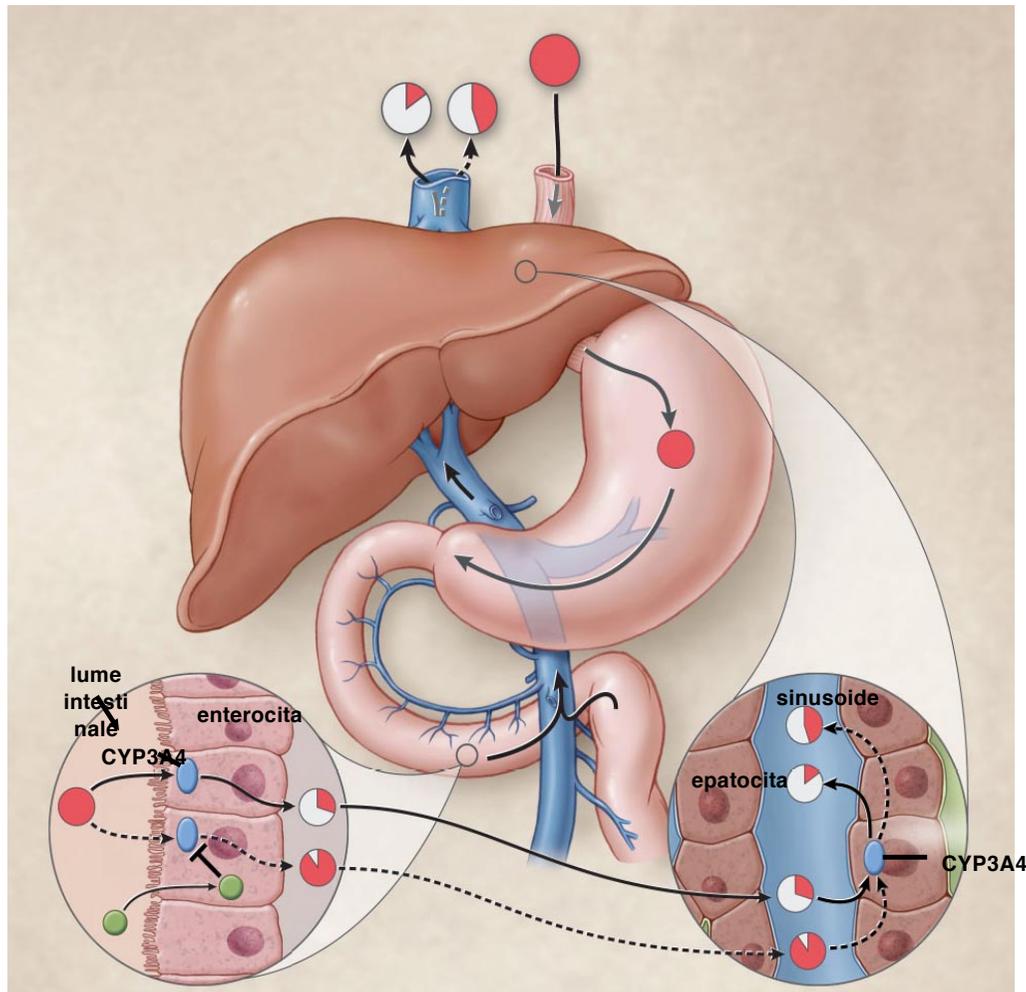
- ...ma il farmaco libero viene eliminato prima dal fegato e rene
- L' aumento di concentrazione di farmaco libero è transitorio e genere **non** causa effetti nel paziente



CYP	FARMACO	INIBITORE	INDUTTORE
1A2	Paracetamolo, caffeina, ondansetron, fenacetina, tamoxifene, teofillina, (R)-warfarin	Fluoxetina, fluorochinolonici, cimetidina, amiodarone	Fumo di sigaretta
2B6	Ciclofosfamide, metadone		Barbiturici, rifampicina
2C9	Molti FANS (inclusi i COXIB), losartan, fenitoina, antidiabetici orali, (S)-warfarin	Fluconazolo, fluoxetina, amiodarone	Barbiturici, rifampicina
2C19	Diazepam, (S)-mefenitoina, inibitori della pompa protonica, propranololo	Fluoxetina, inibitori della pompa protonica, isoniazide, ketoconazolo	Carbamazepina, rifampicina
2D6	Codeina, molti β -bloccanti, antidepressivi triciclici e SSRI, antipsicotici	Amiodarone, cimetidina, fluoxetina	Rifampicina, desametasone
2E1	Paracetamolo, caffeina, anestetici inalatori, teofillina		Etanolo (assunzione cronica), isoniazide
3A4	Molti calcio antagonisti, benzodiazepine, inibitori delle proteasi, nevirapina, statine, ciclosporina, tacrolimus, taxolo, terfenadina, etinilestradiolo, metadone	Macrolidi, telitromicina, quinupristin/dalfopristin, azoli, cimetidina	Barbiturici, rifampicina, rifabutina, desametasone, carbamazepina, ritonavir

Isoforme che presentano polimorfismo genetico

Interazioni a livello di metabolismo



Inibizione enzimatica

Induzione enzimatica

Erythromycin Coadministration Increases Plasma Atorvastatin Concentrations

Paul H. Siedlik, BS, Stephen C. Olson, PhD, Bing-Bing Yang, PhD,
and Ralph H. Stern, PhD, MD

The effect of erythromycin on the pharmacokinetics of atorvastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase, was investigated in 12 healthy volunteers. Each subject received a single 10 mg dose of atorvastatin on two separate occasions, separated by 2 weeks. Erythromycin (500 mg qid) was given from 7 days before through 4 days after the second atorvastatin dose. Atorvastatin concentrations were determined by an enzyme inhibition assay, which measured both atorvastatin and active metabolites. When erythromycin was coadministered

with atorvastatin, mean C_{max} and $AUC_{(0-\infty)}$ increased by 37.7% and 32.5%, respectively. Mean terminal half-life was similar following each atorvastatin dose. Possible mechanisms for this interaction include erythromycin inhibition of first-pass conversion of atorvastatin to inactive metabolites and erythromycin inhibition of P-glycoprotein-mediated intestinal or biliary secretion.

Journal of Clinical Pharmacology, 1999;39:501-504
©1999 the American College of Clinical Pharmacology

[Ann Pharmacother. 1997 Jul-Aug;31\(7-8\):859-63.](#)

Lovastatin-induced rhabdomyolysis possibly associated with clarithromycin and azithromycin.

[Grunden JW¹, Fisher KA.](#)

Author information



A Study of the Interaction Potential of Azithromycin and Clarithromycin with Atorvastatin in Healthy Volunteers

Guy W. Amsden, PharmD, Olatunde Kuye, MD, and Greg C. G. Wei, PhD

Atorvastatin is a common option among the HMG-CoA reductase inhibitors for the treatment of lipid disorders because of its excellent lipid-lowering efficacy and overall safety profile. Although these agents can rarely cause rhabdomyolysis by themselves, macrolides, among other agents, have been demonstrated to increase the likelihood of this via inhibition of CYP metabolism of the lipid agent. This study investigated the potential for azithromycin and clarithromycin to inhibit the metabolism of atorvastatin. Although there was no interaction between azithromycin and

atorvastatin, clarithromycin did have a significant effect on atorvastatin pharmacokinetic parameters. When coadministered, clarithromycin raised subject exposure (AUC_{24}) by 82% and peak plasma concentrations by 56%. These data suggest that while azithromycin appears to be safe to coadminister with atorvastatin, clarithromycin should be avoided in patients taking this and similarly metabolized HMG-CoA inhibitors.

Journal of Clinical Pharmacology, 2002;42:444-449
©2002 the American College of Clinical Pharmacology

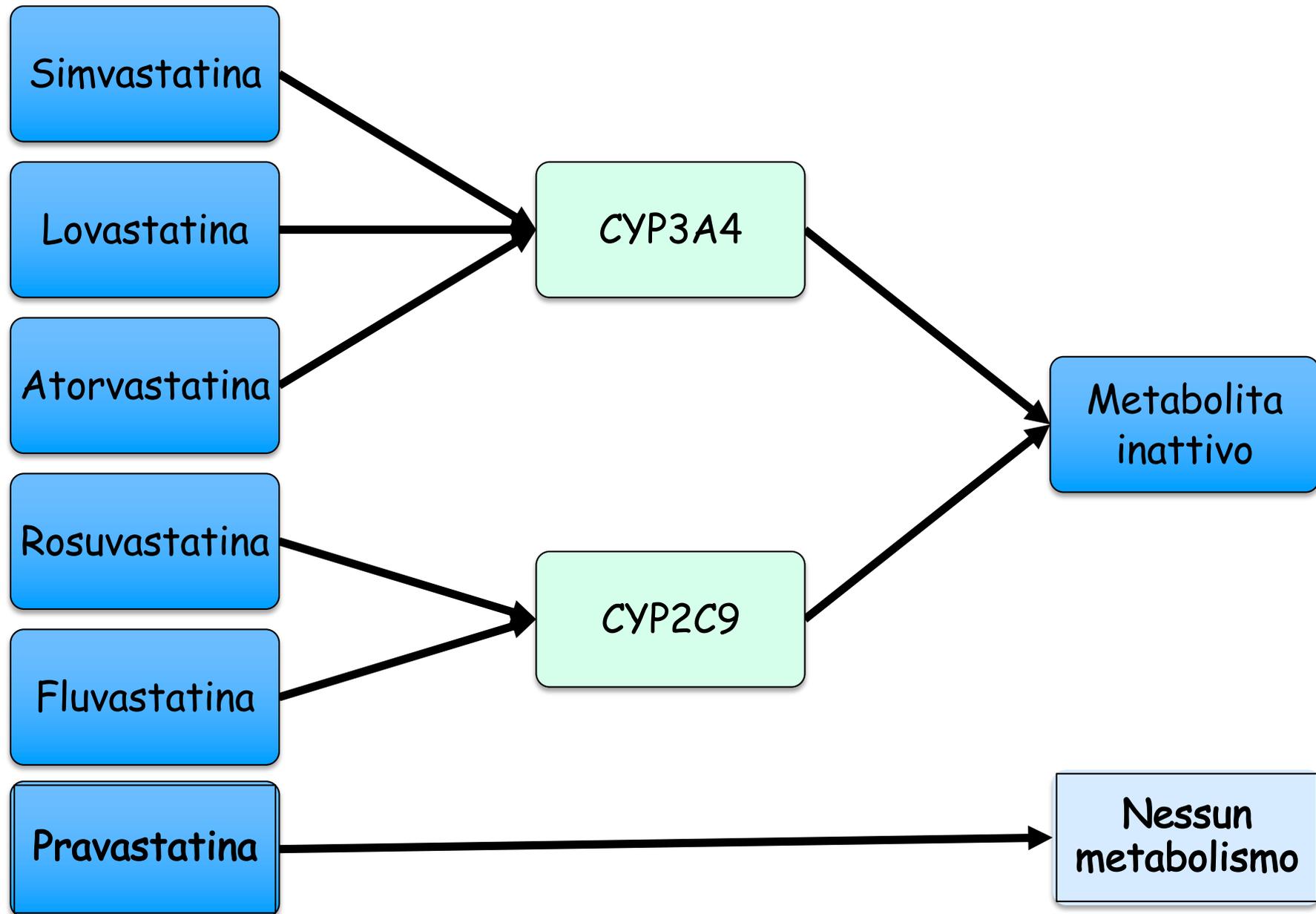
to describe two cases of rhabdomyolysis in patients taking lovastatin that were precipitated by the use of the antibiotics clarithromycin and azithromycin.

RIES: In each case, the patients were treated over 5 years with lovastatin and developed rhabdomyolysis that he completion of a prescribed regimen of a newer macrolide antibiotic. Following intravenous hydration and of bicarbonate, the patients' condition resolved without permanent sequelae.

Rhabdomyolysis is a clinical syndrome resulting from the destruction of skeletal muscle that may progress to renal failure. Several drugs have been associated with rhabdomyolysis, including lovastatin, a hydroxymethylglutaryl-coenzyme A inhibitor. Erythromycin is a macrolide antibiotic that may increase the risk of lovastatin-induced rhabdomyolysis. To our knowledge, these cases are the first published reports of lovastatin-induced rhabdomyolysis associated with azithromycin and

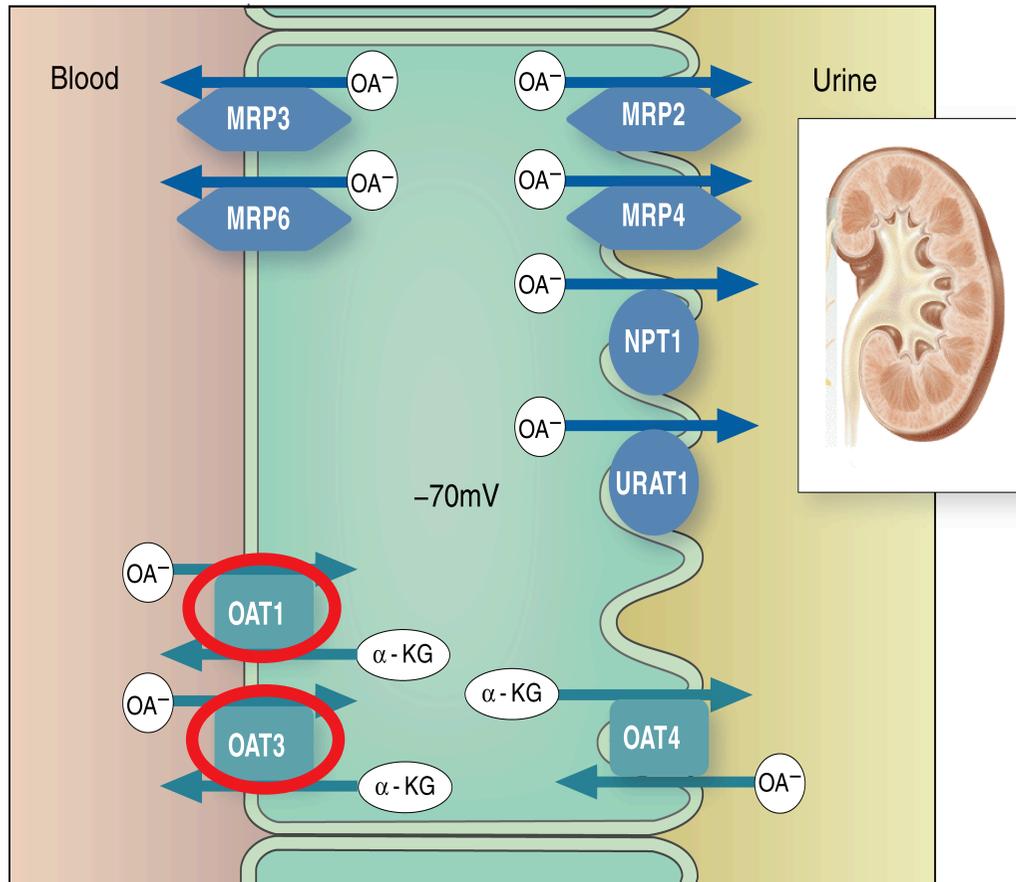
S: The risk of drug-induced rhabdomyolysis due to the potential interaction between lovastatin and azithromycin should be considered before the concomitant use of these agents.

Metabolismo delle statine



Interazioni a livello di escrezione renale

Composti secreti dal sistema di trasporto degli anioni organici (OAT)



Composti endogeni

Sali biliari, bilirubina, cAMP, cGMP, acidi grassi, ossalati, urati, prostaglandine

Metaboliti di farmaci

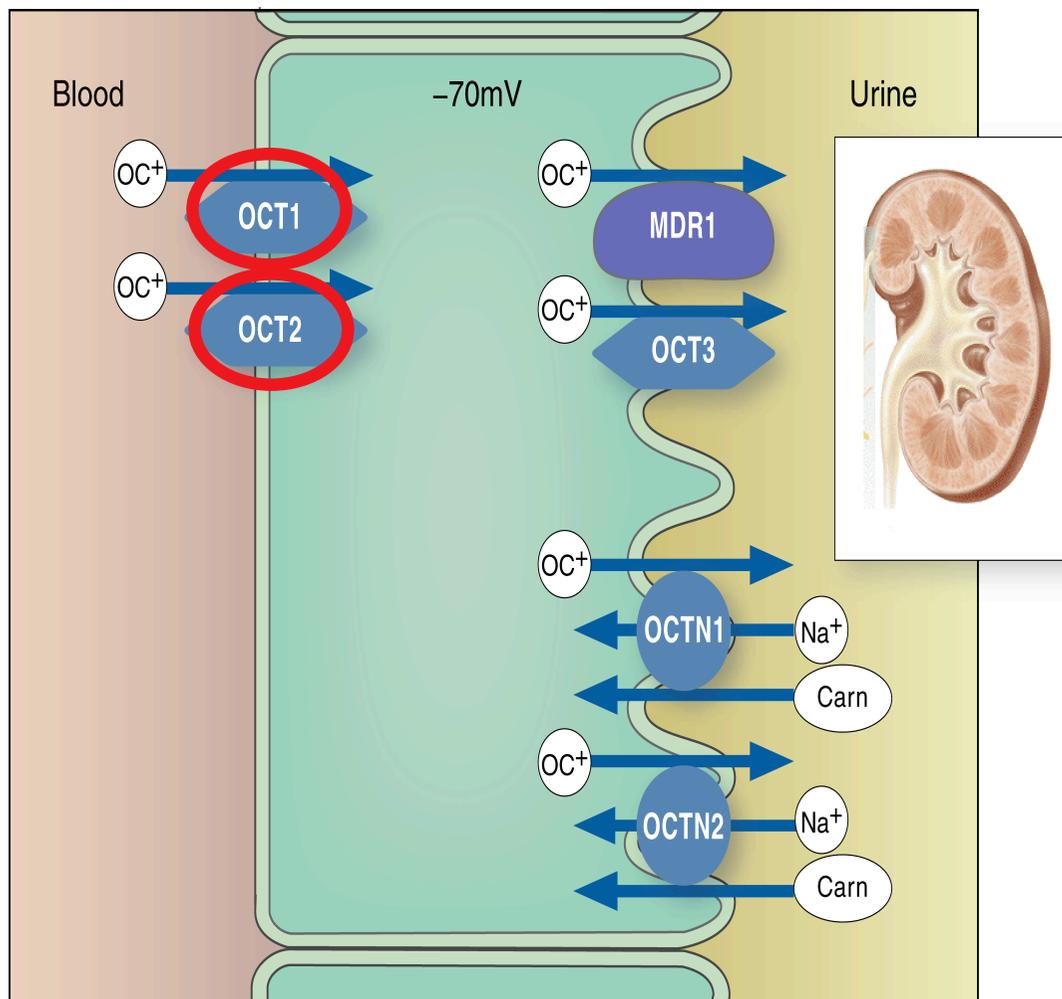
Glucuroconiugati, coniugati con glutatione, coniugati con glicina, sulfoconiugati, sulfamidici acetilati

Farmaci

Aciclovir, cefalosporine, penicilline, sulfamidici, probenecid, captopril, chinolonici, tiazidici, furosemide, metotrexate, ibuprofene, indometacina, salicilati

Interazioni a livello di escrezione renale

Composti secreti dal sistema di trasporto dei cationi organici (OCT)



Composti endogeni

Acetilcolina, creatinina, catecolamine

Farmaci

Amiloride, atropina, cimetidina, ranitidina, β -bloccanti, procainamide, chinidina, chinina, triamterene, trimetoprim

Cause di inefficacia o di tossicità dei farmaci

- età, sesso, peso
- malattie concomitanti
- stile di vita (alcol, fumo)
- interazioni tra farmaci
- variazioni genetiche degli enzimi farmaco metabolizzanti, dei recettori o trasportatori

- Farmacogenetica:
 - Studio, in individui o popolazioni, della variabilità nella risposta ai farmaci, dovuta a fattori genetici
- Farmacogenomica:
 - Studio del genoma e dei suoi prodotti, con tecniche di biologia molecolare o genetiche, ai fini della ricerca e sviluppo di farmaci

Cos'è uno SNP?

SNP = Single Nucleotide Polymorphism

Persone diverse hanno una diversa sequenza nucleotidica in un gene

A ...G A G C A C A T

B ...G A T C A C A T



Quando sono importanti gli SNP?

Codificanti, non sinonimi
o missenso (TPMT*3)

CCG → CAG
Pro → Gln

Codificanti, sinonimi
(ABCB1 C3435T)

CCG → CCA
Pro → Pro

Non codificanti, del
promotore, introniche
(CYP3A5*3)

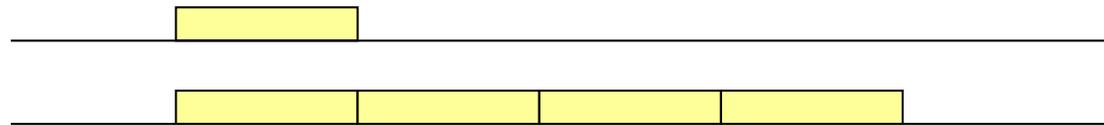
Altri tipi di polimorfismi genetici

Delezioni/
Inserzioni

```
A ...G A G...C A C A T....  
B ...G A G T C A C A T....
```

e.g. 68 bp
insertion in CBS (cystathionine β -synthase)

Duplicazioni
geniche (CNV)



e.g. CYP2D6
up to 13 genes

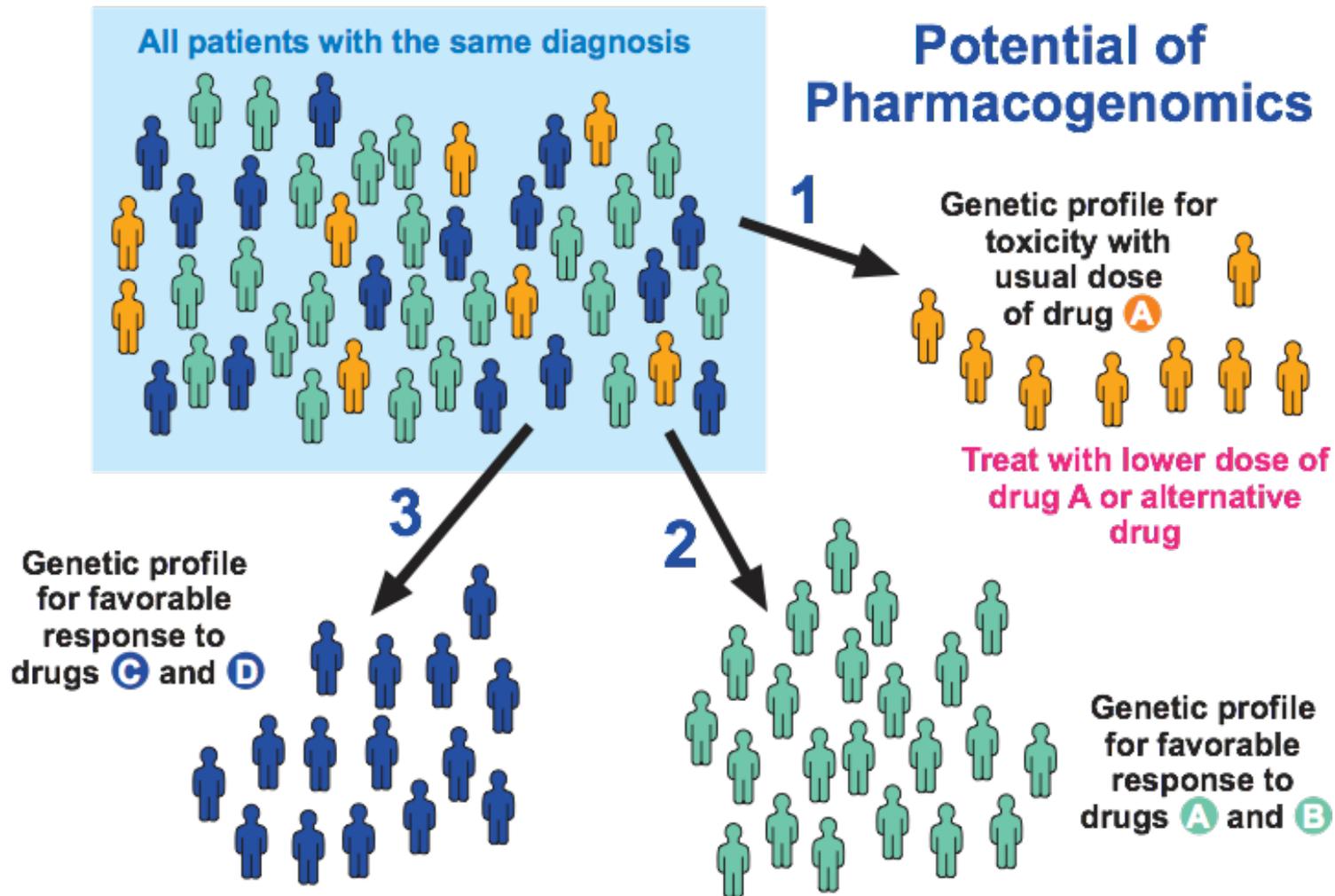
Grandi delezioni
(CNV)



e.g. entire
GSTT1 and GSTM1

Scopo della farmacogenomica

- Permettere una terapia personalizzata, in cui la somministrazione di un dato farmaco a una certa dose sia adattata in base al genotipo individuale
- In tal modo si dovrebbe ottenere una terapia più efficace e una minor tossicità



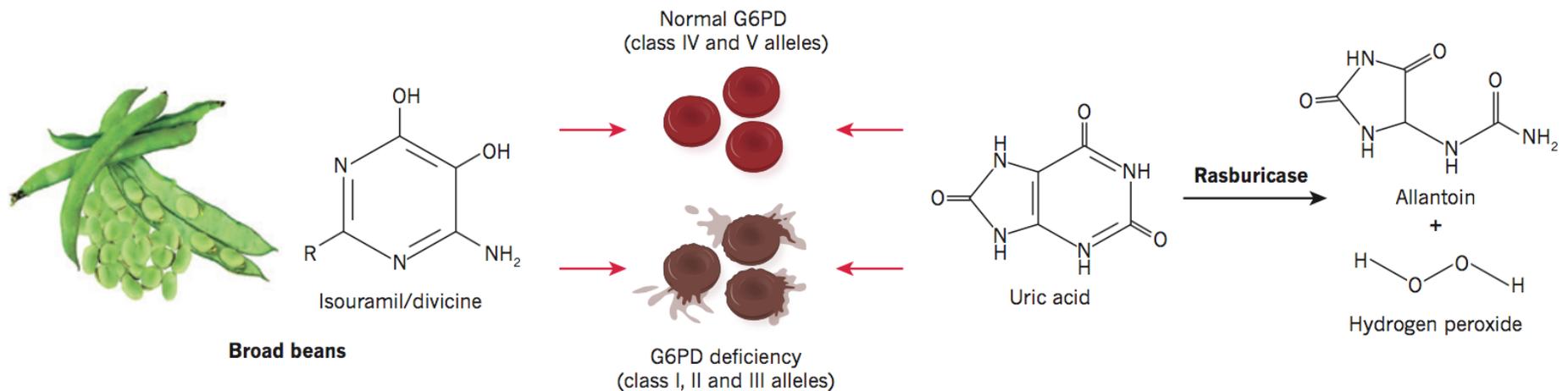
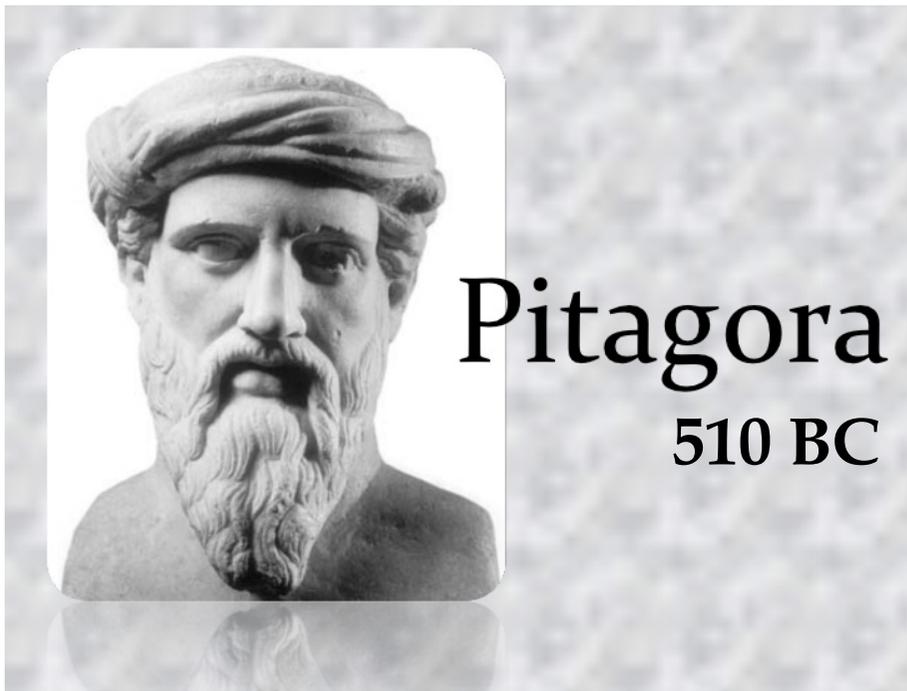


Figure 1 | Inherited G6PD deficiency and haemolysis. People with a deficiency in the enzyme glucose-6-dehydrogenase (G6PD) can develop haemolytic anaemia after eating broad beans (left) or when taking the drug rasburicase (right). In the case of broad beans, the reaction is the result of the chemical moieties isouramil (R = OH) and divicine (R = NH₂), and for

rasburicase it is the hydrogen-peroxide product of the breakdown of uric acid. Red blood cells of G6PD-deficient individuals — primarily those with the class II ‘Mediterranean’ allele of *G6PD* — produce insufficient NADPH to protect from oxidative damage caused by these moieties, which leads to haemolysis. Consequently, rasburicase is contraindicated in G6PD-deficient individuals¹¹².

Polimorfismo enzimatico: G6PD, favismo

- La carenza di G6PD interessa circa 200 milioni di individui
- Carattere monogenico X-linked (individuate circa 400 varianti da cui dipende la variabilità della deficienza enzimatica)
- L'enzima riduce il NADP, il NADPH è il cofattore indispensabile per la trasformazione della forma ossidata del glutathione in quella ridotta. In assenza di GSH il globulo rosso è sensibile al danno ossidativo causato da alcuni farmaci e va incontro ad emolisi

Polimorfismo enzimatico: G6PD

Farmaci che provocano anemia emolitica in pazienti con carenza di G6PD

Antimalarici: pamaquina, primachina

Nitrofurani: nitrofurantoina

Sulfamidici: sulfametossazolo, sulfanilamide

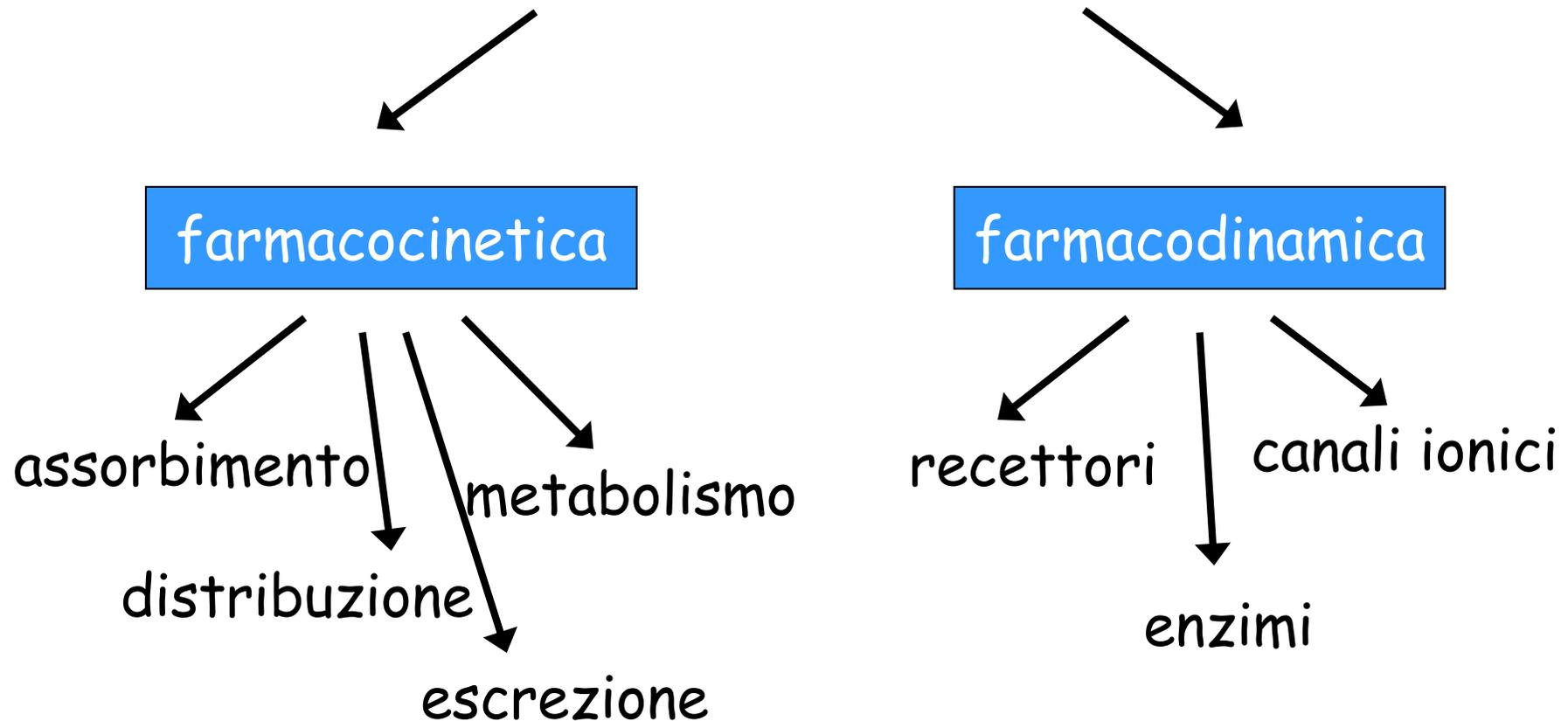
Analgesici: acido acetilsalicilico, fenacetina, aminofenazone

Fluoroquinolonici

Rasburicasi

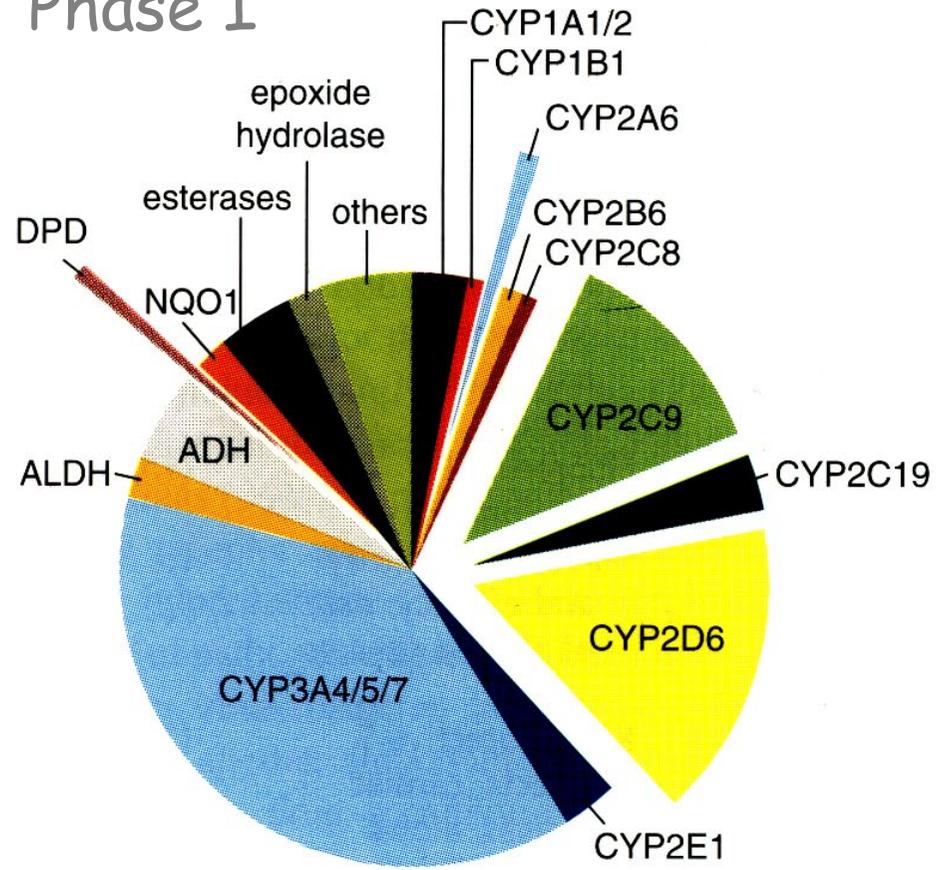
Altri: blu di metilene, acido ascorbico

Polimorfismo genetico

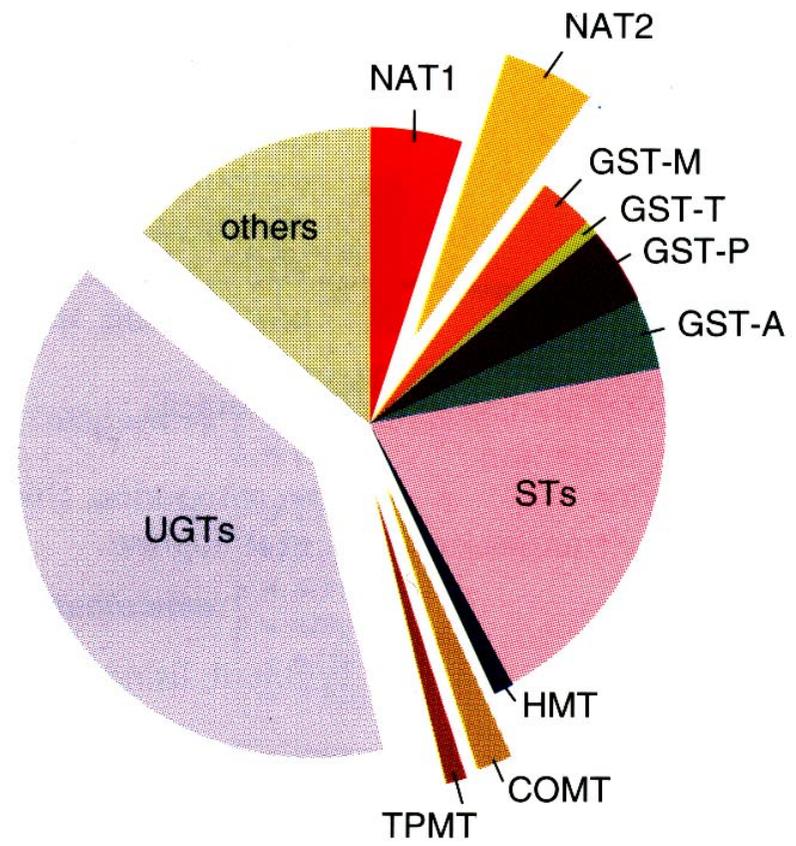


Enzimi farmaco metabolizzanti

Phase I



Phase II



CYP2D6

- È coinvolto nel metabolismo del 15-25% dei farmaci
- Sono stati descritti più di 100 varianti alleliche del gene CYP2D6
- 7-10% dei soggetti sono metabolizzatori lenti (PM) e presentano una mutazione che codifica per enzimi con una attività ridotta o assente;
- 2-3% dei soggetti presentano una duplicazione del gene (fino a 13 copie) e sono metabolizzatori ultrarapidi (UM)

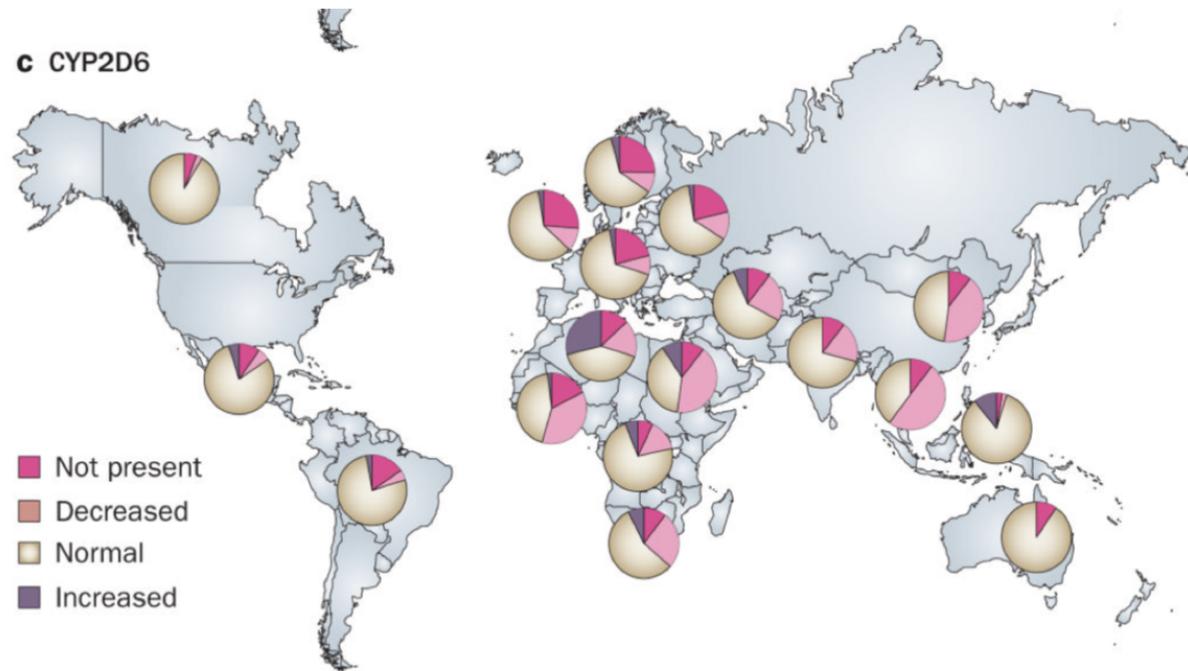
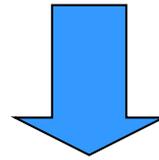
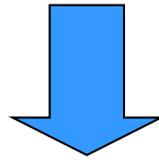


Figure 1.

Distribution of *CYP2* altered activity variants in different geographic regions. **a** | *CYP2C9*. **b** | *CYP2C19*. **c** | *CYP2D6*. Permission obtained from Wolters Kluwer Health © Sistonen, J. *et al. Pharmacogenet. Genomics* **19**, 170–179 (2009).

Substrati del CYP2D6

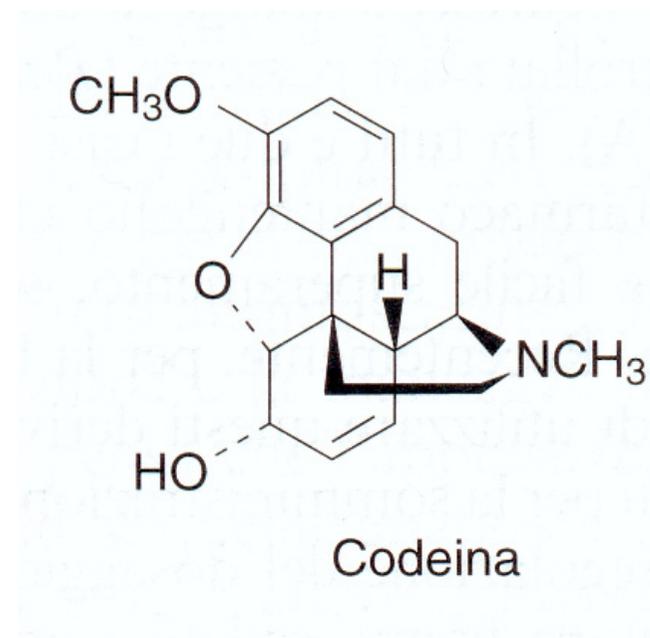


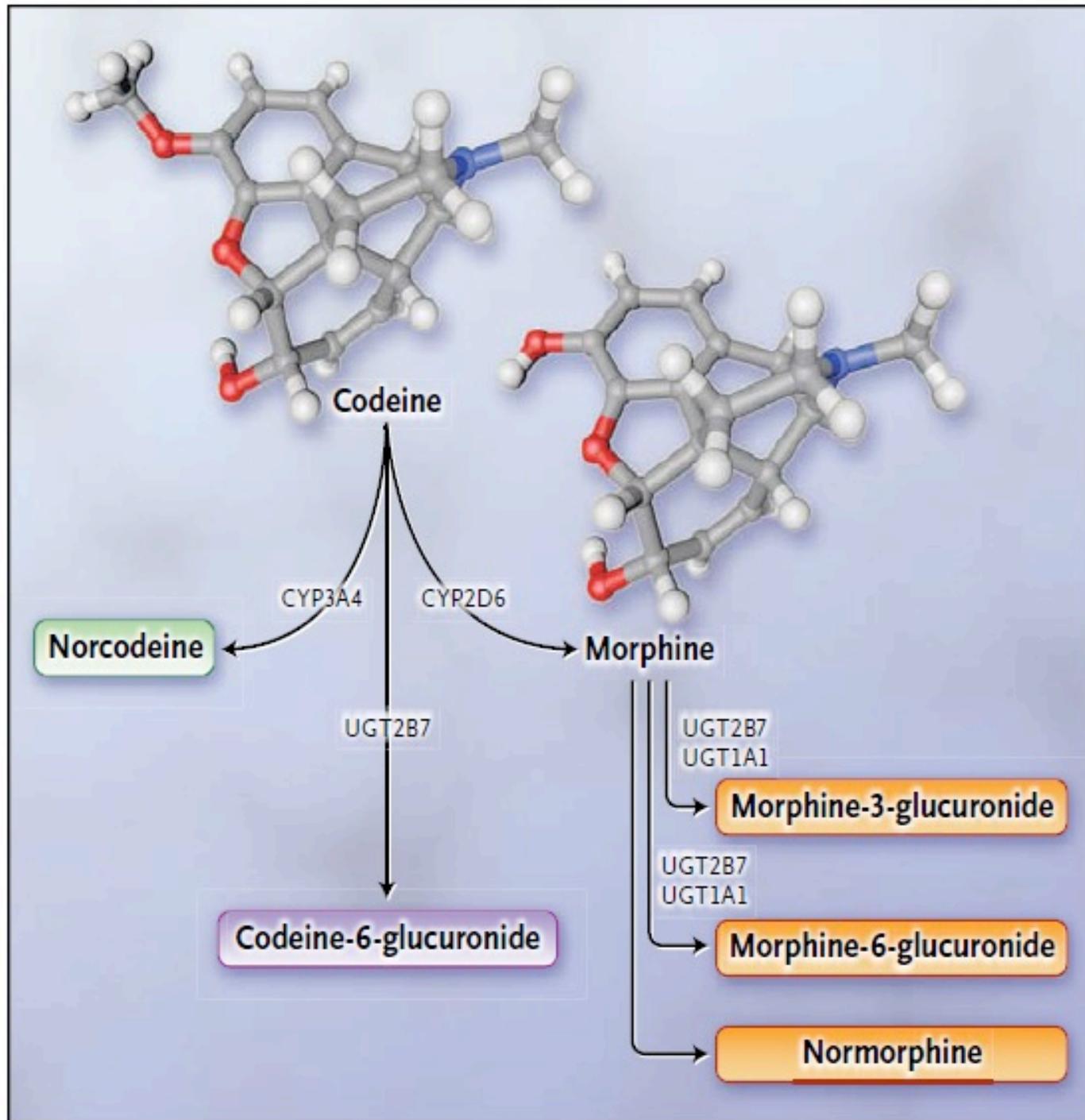
Betabloccanti	Antiarritmici	Antipsicotici	Antidepressivi	Vari
Carvedilolo Timololo Metoprololo Propranololo	Encainide Flecainide Mexiletina Propafenone <i>Sparteina*</i>	Aloperidolo Tioridazina Risperidone Perazina	Desipramina Amitriptilina <u>Nortriptilina</u> Fluoxetina Fluvoxamina Venlafaxina	Codeina Metamfetamina Ecstasy Dexfenfluramina Fenacetina Perexilina Lidocaina Tamoxifen <i>Debrisoquina*</i>

*:probe drugs

- Codeina: potente antitosse, ha una affinità bassissima per i recettori per gli oppioidi

Il 10% viene
O-demetilato
(CYP2D6) a
morfina.
Azione
analgesica







The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

Perspective

New Evidence about an Old Drug — Risk with Codeine after Adenotonsillectomy

Judith A. Racoosin, M.D., M.P.H., David W. Roberson, M.D., Michael A. Pacanowski, Pharm.D., M.P.H.,
and David R. Nielsen, M.D.

This article was published on April 24, 2013,
at NEJM.org.



Roma, 29 luglio 2013

Ufficio Qualità dei Prodotti

OGGETTO: Comunicazione relativa a divieto di utilizzo al di sotto dei 12 anni di età per i medicinali antidolorifici contenenti codeina e ritiro delle confezioni ad esclusivo uso in bambini al di sotto dei 12 anni

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha disposto, con decorrenza immediata, il ritiro delle seguenti confezioni di medicinali antidolorifici contenenti codeina ad esclusivo uso nei bambini al di sotto dei 12 anni:

- 1) TACHIDOL "Bambini 125 mg/5 ml + 7,5 mg / 5 ml Sciroppo"- flacone da 120 ml
- 2) TACHIDOL "Bambini 125 mg/7,5 mg Granulato effervescente"- 10 bustine
- 3) LONARID "Bambini 200 mg + 5 mg Supposte" 6 supposte
- 4) PARACETAMOLO + CODEINA ANGENERICO "125 mg + 7,5 mg Granulato effervescente" 10 bustine
- 5) PARACETAMOLO + CODEINA ANGENERICO " 2,5 g + 0,150 g Sciroppo" flacone da 120 ml



Roma, 29 luglio 2013

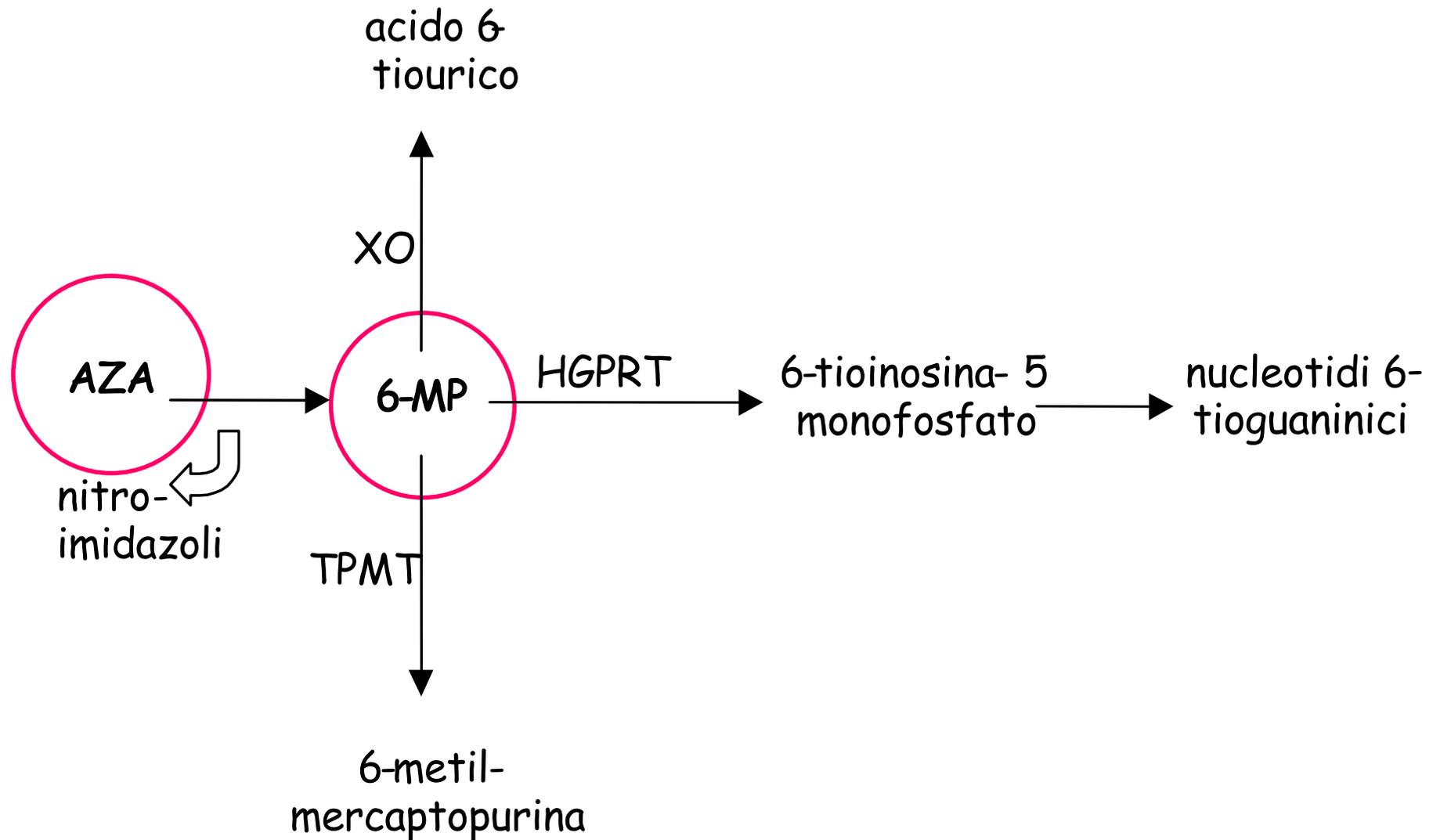
Ufficio Qualità dei Prodotti

OGGETTO: Comunicazione relativa a divieto di utilizzo al di sotto dei 12 anni di età per i medicinali antidolorifici contenenti codeina e ritiro delle confezioni ad esclusivo uso in bambini al di sotto dei 12 anni

Si ricorda che tali medicinali:

- 1) non devono essere usati in bambini al di sotto dei 12 anni di età;
- 2) non devono essere usati in tutti i pazienti pediatrici (0-18 anni di età) che si sottopongono a interventi di tonsillectomia e/o adenoidectomia per la sindrome da apnea ostruttiva del sonno;
- 3) non devono essere usati in pazienti, bambini e adulti, noti per essere metabolizzatori CYP2D6 ultra-rapidi;
- 4) non devono essere usati in donne che allattano (perché la codeina può passare al neonato attraverso il latte materno);
- 5) non sono raccomandati in bambini, di età tra i 12 e i 18 anni, con compromissione della funzionalità respiratoria;
- 6) devono essere usati alla dose minima efficace per il più breve periodo di tempo.

Tiopurina metiltransferasi (TPMT)

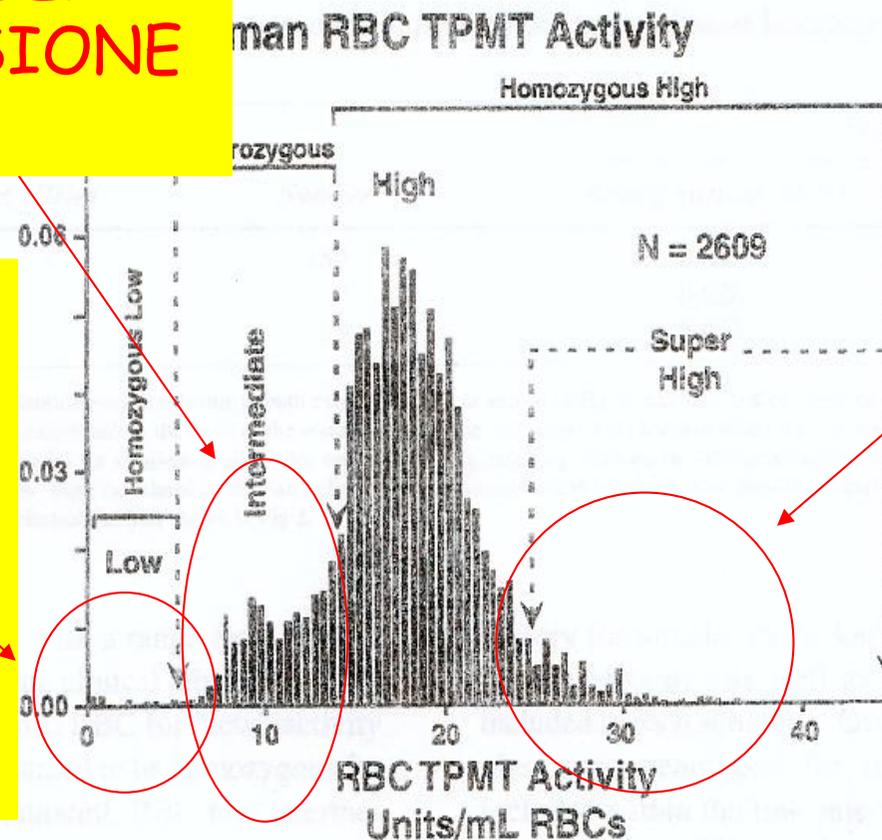


Azatioprina

l'attività dell'enzima TPMT è geneticamente determinata ed è ereditata come un carattere autosomico codominante che presenta un polimorfismo genetico

**MAGGIOR INCIDENZA
MIELODEPRESSIONE
(10%)**

**TOSSICITA'
potenzialmente fatale
per l'elevata
concentrazione di
nucleotide 6-
tioguanina; le dosi
devono essere ridotte
di 10 - 15 volte
(0,3%)**



**RESISTENZA
al trattamento
(10%)**

(Yan et al., Clin Pharmacol Ther 2000; 68:210-219)

Guidelines

<https://cpicpgx.org/guidelines/>

CPIC guidelines are designed to help clinicians understand HOW available genetic test results should be used to optimize drug therapy, rather than WHETHER tests should be ordered. A key assumption underlying the CPIC guidelines is that clinical high-throughput and pre-emptive (pre-prescription) genotyping will become more widespread, and that clinicians will be faced with having patients' genotypes available even if they have not explicitly ordered a test with a specific drug in mind. CPIC's guidelines, processes and projects have been endorsed by several professional societies – [read more](#).

Each CPIC guideline adheres to a standard format, and includes a standard system for [grading levels of evidence linking genotypes to phenotypes](#), how to assign phenotypes to clinical genotypes, prescribing recommendations based on genotype/phenotype, and a standard system for assigning [strength to each prescribing recommendation](#). The SOP for guideline creation has been published in Current Drug Metabolism: [Incorporation of Pharmacogenomics into Routine Clinical Practice: The Pharmacogenetics Implementation Consortium \(CPIC\) Guideline Development Process](#). The [CPIC authorship guidelines](#) were updated in June 2014.

[View CPIC's process for prioritizing CPIC guidelines](#)

Search:

DRUGS	GENES	GUIDELINES
abacavir	HLA-B	guideline
allopurinol	HLA-B	guideline
amitriptyline	CYP2C19 CYP2D6	guideline
atazanavir	UGT1A1	guideline
azathioprine	TPMT	guideline
capecitabine	DPYD	guideline
carbamazepine	HLA-B	guideline
citalopram escitalopram	CYP2C19	guideline
clomipramine	CYP2C19 CYP2D6	guideline
clopidogrel	CYP2C19	guideline
codeine	CYP2D6	guideline
desipramine	CYP2D6	guideline
doxepin	CYP2C19 CYP2D6	guideline

fluorouracil	DPYD	guideline
fluvoxamine	CYP2D6	guideline
imipramine	CYP2C19 CYP2D6	guideline
ivacaftor	CFTR	guideline
mercaptopurine	TPMT	guideline
nortriptyline	CYP2D6	guideline
ondansetron	CYP2D6	guideline
paroxetine	CYP2D6	guideline
peginterferon alfa-2a peginterferon alfa-2b ribavirin	IFNL3	guideline
phenytoin	CYP2C9 HLA-B	guideline
rasburicase	G6PD	guideline
sertraline	CYP2C19	guideline
simvastatin	SLCO1B1	guideline
tacrolimus	CYP3A5	guideline
tegafur	DPYD	guideline
thioguanine	TPMT	guideline
trimipramine	CYP2C19 CYP2D6	guideline
tropisetron	CYP2D6	guideline
voriconazole	CYP2C19	guideline
warfarin	CYP2C9 CYP4F2 VKORC1	guideline