



Crema Corpo

Rimodellante, Rassodante

*Rimodella e
Rassoda
la silhouette*

*Aiuta a contrastare
in modo naturale
gli inestetismi comuni
della cellulite*

*95% ingredienti
cosmetici,
paraffine,
siliconi,
oli minerali, acqua*



Crema Mani

Idratante, Protettiva

*Pelli Secche, Arrossate,
Scropolate*



ARCHILAB COSMETIC LABORATORY
Via Nazionale 11, Reggio Calabria
ITALY

www.archilabcosmetic.com

info@archilabcosmetic.com | sales@archilabcosmetic.com

ARCHILAB: L'IMPORTANZA DEL MARCHIO PROPRIO



CHI SIAMO?

I tempi sono cambiati e anche le esigenze in farmacia.

Il farmacista semplicemente “dottore” così come inteso fino a qualche anno fa, non ha più futuro: è necessario che si evolva per offrire un nuovo valore aggiunto.

Proprio per questo Archilab - azienda che nasce da una famiglia di farmacisti ed opera nel settore fin dal 1911 mettendo insieme la lunga esperienza con l'esigenza di un mercato in evoluzione continua - si schiera a fianco delle farmacie aiutandole a creare un proprio marchio, a supporto della loro strategia e della loro clientela.

IN COSA CI DIFFERENZIAMO DAGLI ALTRI?

Lo spiega bene Costanza Chiofalo, responsabile vendite di Archilab: **“In effetti, già in tanti ci avevano provato e ci erano riusciti, anche con ottimi risultati. Noi però non volevamo essere un ulteriore marchio tra tanti, per cui ci siamo chiesti:**

<< Come possiamo davvero essere unici?>>,

<< Come possiamo far sì che i nostri prodotti risultino unici anche per nostri clienti ?>>.

Piuttosto che proporre una linea con infinite referenze, abbiamo scelto di creare dei prodotti di base, frutto di una attenta selezione, composti da materie prime di alta qualità, basate su una ricerca scientifica incessante e sottoposte ad accurati controlli e, successivamente, “personalizzarli”, cioè renderli tali da soddisfare qualsiasi progetto del cliente, sia per quanto riguarda la formulazione e il packaging, .

Non abbiamo quindi pensato all'ennesima linea cosmetica, dove l'unica differenza la si ottiene applicando un'etichetta con un nome differente, abbiamo pensato proprio alla personalizzazione di tutti gli elementi che rendono unico il prodotto, dal logo al packaging e, soprattutto, alla formulazione, mantenendo una grande flessibilità nei lotti e nei formati”.

PERCHÉ SCEGLIERCI?

La disponibilità del cliente ad accettare una proposta da parte della farmacia è nettamente superiore rispetto a qualche anno fa, sia perché i clienti sono molto più informati, sia per una questione economica. Quindi, con la collaborazione tra Archilab e la farmacia, possiamo realizzare prodotti unici, che racchiudano in sé qualità e sicurezza e che soddisfino pienamente la clientela, creando nuove opportunità di consiglio e di fidelizzazione del cliente.

Creare un prodotto nuovo, scelto in base alla propria clientela, permette di determinare un prezzo di vendita adatto al pubblico e di poter, successivamente, applicare forme di promozione commerciale che non andranno a ridurre la redditività della farmacia.

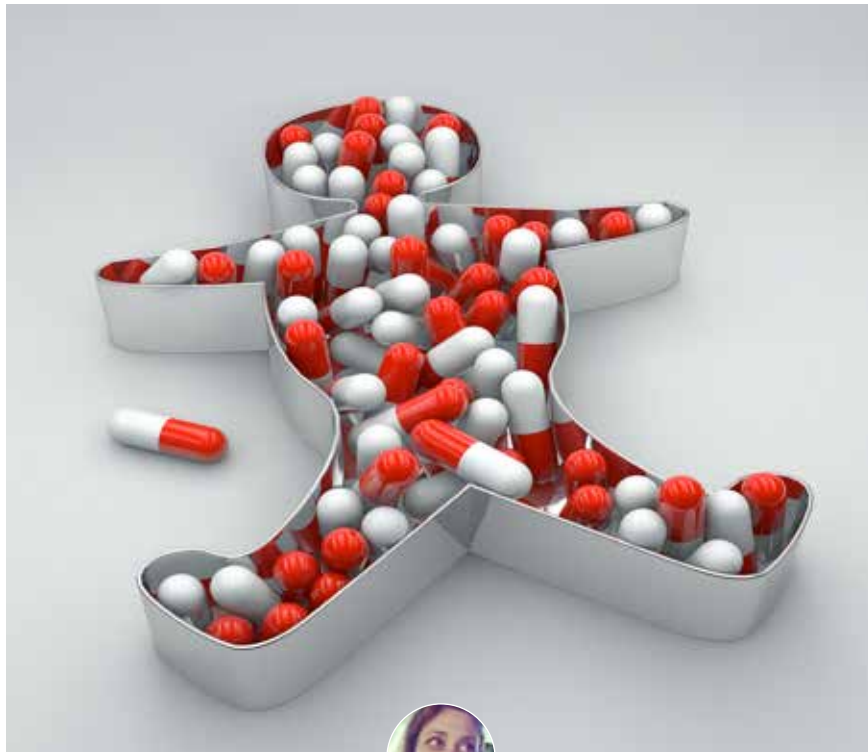
I NOSTRI PUNTI DI FORZA

- Conoscenza del settore;
- Consulenza diretta da parte della formulatrice;
- Materie prime naturali e di qualità (no paraffina, parabeni, coloranti e le profumazioni sono prive di allergeni);
- Utilizzo di materie prime tutte Made in Italy
- Piccoli impianti e flessibilità nelle quantità delle referenze;
- Offriamo formulazioni personalizzate, anche biologiche;
- Supporto tecnico, commerciale, marketing e progettazione grafica;
- Elevato margine di guadagno.

COSA VI CHIEDIAMO?

Solo di immaginare la vostra nuova linea cosmetica: alla realizzazione ci pensiamo noi!

EFFETTI COLLATERALI E INTERAZIONI CLINICAMENTE RILEVANTI DEI PRINCIPALI ANTIDEPRESSIVI



di **Valeria Maria Angrisani**,
dottoressa in farmacia

La depressione maggiore (MD) è la patologia che per l'elevata prevalenza, il decorso cronico e disabilità, rappresenta un problema rilevante in termini socioeconomici e di salute pubblica. Nel 2030 previsioni dell'OMS sostengono che la MD diventerà la prima causa di inabilità al mondo, superando le malattie cardiovascolari. Il farmacista è una figura di riferimento importante nella terapia con antidepressivi (AD) perché conosce tutta la storia clinica del paziente,

nonché ha un ruolo chiave nella segnalazione delle reazioni avverse grazie alla sua capillare presenza territoriale. Nella precedente pubblicazione abbiamo descritto le caratteristiche della MD e le principali classi farmacologiche impiegate; obiettivo di questo articolo sarà evidenziare, al di là dei benefici innegabili della terapia con AD, le criticità che essa comporta in termini di effetti collaterali ed interazioni con altri farmaci che potrebbero essere prescritti al paziente per altre problematiche.

Dall'ultimo Rapporto "L'uso dei Farmaci in Italia" dell'AIFA¹, emerge che in Italia solo il 39,9% dei pazienti segue correttamente la terapia prescritta, verosimilmente anche a causa degli effetti collaterali spesso potenziati dalle interazioni: in altre parole, nemmeno un paziente su due riesce a trarre tutti i benefici possibili dagli AD, aspetto che fa riflettere visto il loro consumo in costante ascesa. Gli isoenzimi del citocromo P450 ossidano gli AD trasformandoli in composti idrofili che possono essere escreti attraverso le urine; sono localizzati nel reticolo endoplasmatico, espressi principalmente nel fegato, ma anche a livello della mucosa gastrointestinale, del sistema nervoso centrale e del rene. I citocromi CYP1A2, CYP2C9/19, CYP2D6, e CYP3A4 sono particolarmente importanti nel metabolismo di molti AD e di altri farmaci²; ci si aspetta un'interazione farmacocinetica clinicamente rilevante quando un farmaco con basso indice terapeutico è somministrato con un potente inibitore o induttore del principale isoenzima che lo metabolizza. Bisogna anche considerare che molti farmaci hanno però diverse vie metaboliche: l'inibizione di un enzima - che gioca un ruolo marginale in tutta l'eliminazione del farmaco somministrato - può avere effetti limitati sulla sua disponibilità ottenendo solo un minimo incremento delle concentrazioni plasmatiche; mentre un'altra isoforma potrà provvedere all'eliminazione attraverso una via metabolica secondaria, tuttavia adeguata. Per cui gli effetti collaterali clinicamente rilevanti spesso si originano dalla combinazione di cospicue interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche, spesso protratte nel tempo.

ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI

I principali rappresentanti della classe sono: Imipramina, Amitriptilina, Clomipramina, Doxepina, Trimipramina, Nortriptilina e Dosulepina (non in commercio in Italia).

I triciclici (TCA) dimostrano uno spettro d'azione ampio, con inibizione non selettiva della ricaptazione sia noradrenergica (NRI) che serotoninergica (SRI), associata a importanti blocchi recettoriali, di tipo antistaminico (H1), alfa1litico (alfa-1) ed anticolinergico muscarinico (M1), nonché azione sui canali rapidi del sodio.

Tuttavia questi AD hanno frequenti effetti collaterali dose dipendenti, dovuti all'azione antagonista su recettori muscarinici, istaminergici H1 e H2, adrenergici α_1 , 5HT₂, e canali rapidi del sodio (eff chinidino simile), visti tali effetti anticolinergici, i pazienti con ipertrofia prostatica, deterioramento cognitivo, o glaucoma devono evitare l'uso di TCA perché i farmaci con effetti collaterali anticolinergici possono peggiorare i sintomi di queste condizioni. Il loro effetti collaterali più frequenti sono: sonnolenza, aritmie, secchezza delle fauci, stipsi, ritenzione urinaria, offuscamento della vista ed aumento del peso corporeo. A dosi tossiche possono comportare a carico del cuore. Tachicardia, aritmia sinusale (per blocco muscarinico), blocco AV e aritmie ventricolari da rientro (effetto chinidino simile); mentre a carico del SNC si osserva la sindrome anticolinergica centrale (SAC) caratterizzata da eccitamento psicomotorio, allucinazioni (soprattutto visive ma anche tattili, uditive), alterazioni motorie, delirio, disartria, insufficienza cerebrale fino a coma con insufficienza respiratoria, convulsioni. I TCA danno interazioni farmacologiche rilevanti perché hanno un basso indice terapeutico, si legano molto alle proteine plasmatiche e sono inibitori del CYP450. Potenziano l'effetto di tutti gli altri AD, aspetto che viene sfruttato con finalità terapeutica. Visto il loro profilo di tossicità occorre cautela nell'associarli anche con farmaci ed integratori riportati in tab. 1.



Figura 1. Principali farmaci antidepressivi attualmente impiegati

DEPRESSIONE

Tabella 1

INTERAZIONI FRA TCA ED ALCUNI FARMACI	
Tramadolo	Aumento rischio di convulsioni
Topiramato	Aumento del rischio di ipertermia
Clorfeniramina/destrometorfano	Aumento degli effetti anticolinergici
Codeina	Aumento del rischio di sindrome serotoninergica
Fentanil	Aumento del rischio di sindrome serotoninergica
IMAO	Rischio di sindrome neurolettica maligna
Moxifloxacina	Aumento rischio allungamento QT
Chinidina	Aumento rischio allungamento QT
Astemizolo, Terfenadina	rischio allungamento QT
Fluconazolo orale	Aumento del rischio di sincope e torsione di punta
Sotalolo, Amiodarone	Aumento rischio allungamento QT
Ipericina, triptofano (integratori a base di)	Aumento del rischio di sindrome serotoninergica
Ipericina, triptofano (integratori a base di)	Aumento del rischio di sindrome serotoninergica
Cisapride	Aumento rischio allungamento QT

INIBITORI DELLA RICAPTAZIONE DELLA SEROTONINA (SSRI)

Le molecole attualmente in uso sono: Citalopram, Escitalopram, Paroxetina, Fluoxetina, Fluvoxamina, Sertralina³.

I principali effetti collaterali degli SSRI sono ben più gestibili di quelli dei TCA. Si riscontra mal di testa moderato e transitorio; nausea passeggera che tende a risolversi spontaneamente; insonnia (sotto forma di difficoltà ad addormentarsi o di risvegli frequenti durante la notte) e nervosismo. Tali effetti si possono verificare durante le prime settimane di terapia e spesso scompaiono con l'andare del tempo o con la riduzione del dosaggio; tendono invece a perdurare l'agitazione (sensazione di nervosismo) e la riduzione del desiderio sessuale, la disfunzione erettile, il ritardo dell'eiaculazione (usato terapeuticamente nel disturbo dell'eiaculazione precoce) ed anorgasmia. Nei pazienti affetti da sindromi extrapiramidali (Parkinson, ecc.) gli SSRI possono peggiorare a dosi terapeutiche il quadro motorio, aumentando il tremore⁴.

Analizziamo ora le principali interazioni di classe. Gli SSRI dimostrano un'azione selettiva esclusivamente su tale reuptake, senza azioni di blocco recettoriale postsinaptico; sono controindicati

in co-somministrazione con gli IMAO, rendendosi necessari 14 giorni di wash out per evitare il rischio di sindrome serotoninergica. Gli SSRI possono inibire il metabolismo ossidativo dei farmaci metabolizzati dagli isoenzimi microsomiali epatici (P-450), aumentandone i livelli plasmatici e quindi gli effetti farmacologici. Esistono, fra gli SSRI significative differenze nel grado di inibizione dei vari citocromi, che non sempre raggiungono ai dosaggi terapeutici una rilevanza clinica: tuttavia è bene tener presente che questi farmaci non sono esenti da interazioni. A carico del tracciato ECG, per esempio, si osserva per citalopram ed escitalopram l'allungamento del tratto QT, causato dal blocco della corrente rapida di ripolarizzazione tardiva IKr. La maggiore selettività degli SSRI sembra garantire un profilo cardiovascolare più sicuro dei TCA, tuttavia per queste due molecole si registra un allungamento del QT dose dipendente, con predisposizione nel sesso femminile, concomitante ipopotassiemia o preesistente prolungamento dell'intervallo QT o altre patologie cardiache⁵. Altro aspetto interessante per gli SSRI è il potenziamento della gastrolesività dei FANS; i

pazienti maggiormente a rischio risultano quelli affetti da patologie peptiche, epatopatie e quelli che assumono anticoagulanti, antiaggreganti o FANS⁶. Una metanalisi pubblicata nel 2015⁷ ha documentato che l'uso di SSRI è correlato ad un incremento del rischio di sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore al 55%. Il rischio è ulteriormente aumentato in caso di uso contemporaneo di FANS o antiaggreganti ed aumenta addirittura di 9 volte in caso di associazione tra queste tre classi di farmaci. In uno studio⁸ gli SSRI che sembrano mostrare un profilo di alto rischio di sanguinamento sono rappresentati da fluoxetina, paroxetina o sertralina, mentre fluvoxamina e citalopram hanno dimostrato di possedere un rischio intermedio^{8,9}. Nel 2018 l'EMA ha documentato la possibilità di interazione farmacologica tra apixaban o edoxaban e SSRI e/o SNRI con conseguente aumento del rischio di sanguinamento⁽¹⁰⁾.

Ampiamente dibattuta in letteratura è l'interazione fra tamoxifene (agente antitumorale modulatore selettivo del recettore degli estrogeni, utilizzato nel K mammario) e gli SSRI. Uno studio di coorte pubblicato sul British Medical Journal nel 2016, ha analizzato circa 16000 casi di donne con diagnosi di K mammario, con l'obiettivo di verificare se il concomitante uso di SSRI potesse essere associato ad un incremento della mortalità: si è dimostrato che l'uso di tamoxifene e SSRI potenti inibitori del CYP2D6 (paroxetina, fluoxetina) rispetto ad altri SSRI non è risultato associato ad un aumentato rischio di morte⁽¹¹⁾.

INIBITORI DELLA RICAPTAZIONE 5-HT e NA (SNRI)

I principali rappresentanti della classe sono: Venlafaxina e Duloxetina.

Se si riscontra una sostanziale equivalenza di efficacia antidepressiva con gli SSRI, hanno effetti collaterali in parte simili a quelli degli SSRI, ed in parte tipicamente "noradrenergici" come tachicardia, variazione della pressione arteriosa, ritenzione urinaria, ma anche nausea, secchezza della bocca, costipazione.

Il profilo di tollerabilità degli SNRI è sostanzialmente sovrapponibile a quello degli SSRI. A causa dell'effetto noradrenergico, gli SNRI, in particolare la venlafaxina, possono determinare un aumento dose-dipendente della pressione arteriosa. La venlafaxina e la duloxetina presentano, in generale, un basso potenziale di interazioni farmacocinetiche. Tuttavia, mentre la venlafaxina non inibisce in modo significativo l'attività dei diversi isoenzimi del citocromo P450, la duloxetina è invece un moderato inibitore del CYP2D6.

Cautela dunque nell'associazione, per i due principi attivi, con i più comuni farmaci riportati in tab. 2.

SSRI: INTERAZIONI FARMACOCINETICHE					
Grado di inibizione degli SSRI sugli isoenzimi del CYP-450					
	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
CITALOPRAM	n.s	n.s	n.s	basso	n.s
FLUOXETINA	basso	moderato	moderato	alto	moderato
FLUVOXAMINA	alto	moderato	alto	basso	moderato
PAROXETINA	basso	basso	basso	alto	basso
SERTRALINA	basso	basso	basso	basso	basso
n.s. = inibizione non significativa in vivo					

Tabella 2

INTERAZIONI FRA SNRI ED ALCUNI FARMACI		
Venlafaxina	Amiodarone	Aumento rischio allungamento QT
Venlafaxina/Duloxetina	Triptani	Aumento rischio sindrome serotoninergica
Venlafaxina/Duloxetina	Fentanil	Aumento rischio sindrome serotoninergica
Venlafaxina	Ketoconazolo orale	Aumento rischio allungamento QT
Venlafaxina	Moxifloxacina	Aumento rischio allungamento QT
Venlafaxina/Duloxetina	tramadolo	Aumento rischio sindrome serotoninergica
Venlafaxina/Duloxetina	Iperico	Aumento rischio sindrome serotoninergica
Venlafaxina/Duloxetina	Ciprofloxacina	Aumento rischio allungamento QT
Duloxetina	Tamoxifene	Potenziale riduzione efficacia del tamoxifene
Venlafaxina	Triptofano	Aumento rischio sindrome serotoninergica
Venlafaxina/Duloxetina	IMAO	Aumento rischio sindrome serotoninergica

Tabella 3

AGENTI MULTIMODALI

Vortioxetina è un nuovo farmaco antidepressivo caratterizzato da un innovativo meccanismo d'azione multimodale, diverso da quello degli altri AD, che combina un effetto di inibizione del SERT e un'azione diretta su diversi recettori 5-HT. La vortioxetina, oltre a potenziare l'attività serotoninergica, modula altri sistemi neurotrasmettitoriali coinvolti nella regolazione del tono dell'umore e in altre funzioni che possono essere alterate nel corso della depressione maggiore, tra cui la funzione cognitiva⁽¹²⁾.

La molecola risulta efficace nel trattamento della DM e ben tollerata; gli unici effetti collaterali, peraltro transitori nella maggior parte dei casi, sono la nausea, ed il prurito. Sovrapponibili a placebo gli effetti negativi sulla sfera sessuale, aspetto che li fa preferire agli SSRI quando i pazienti lamentano disturbi sessuali da essi causati. A seguito di dosi multiple di vortioxetina, non sono stati osservati effetti inibitori sugli enzimi del citocromo P450 CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2B6, CYP2C9, CYP1A2. In base alla risposta individuale del paziente, si può considerare una dose più bassa di vortioxetina se si aggiunge un potente inibitore del CYP2D6. Pur in assenza di dati concreti, va usata cautela quando vortioxetina è associata ad anticoagulanti orali o medicinali antiplastrinici a causa dell'aumentato rischio potenziale di sanguinamenti attribuibili in linea teorica alle interazioni farmacodinamiche. La sempre maggiore diffusione degli AD, nonché l'introduzione di farmaci con innovativi meccanismi d'azione, pongono il farmacista

nella necessità di un monitoraggio sempre più attento delle tossicità riscontrate, al fine di scongiurare quanto più possibile l'insuccesso della terapia stessa e l'insorgenza di considerevoli costi sanitari secondari a condizioni cliniche che possono richiedere anche trattamenti in emergenza sanitaria.

BIBLIOGRAFIA

- 1) <http://www.fimmg.org/index.php?action=pages&m=view&p=1926&lang=it>
- 2) <https://www.drugs.com/>
- 3) <http://www.jpsychoopathol.it/article/farmaci-ad-attivita-proserotoninergica/>
- 4) <http://media.accademiai.it/pubblicazioni/neuroscienzeXL/bovetinquadr.htm>
- 5) *Psychopharmacology (Berl)*. 2017 Aug 3. doi: 10.1007/s00213-017-4685-7. [Epub ahead of print] A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors. Ojero-Senard A, Benevent J, Bondon-Guitton E, Durrieu G, Chebane L, Araujo M, Montastruc F, Montastruc JYuan Y, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper GI bleeding: confusion or confounding? *Am J Med* 2006; 119: 719-27.
- 6) Mort JR, et al. Interaction between selective serotonin reuptake inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory drugs: review of the literature. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 1307-13.
- 7) Loke YK, et al. Meta-Analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 31-40.
- 8) Jiang H, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 42-50.
- 9) Dalton SO, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 59
- 10) 11 June 2018, MA/PRAC/348752/2018, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Nuovo testo delle informazioni su pixaban endoxaban- Estratti dalle raccomandazioni del PRAC in merito ai segnali
- 11) *BMJ*. 2016 Sep 30;354:i5014. doi: 10.1136/bmj.i5014. Risk of mortality with concomitant use of tamoxifen and selective serotonin reuptake inhibitors: multi-database cohort study.
- 12) Donneyong MM, Bykov K, Bosco-Levy P, Don g YH, Levin R, Gagne 12) A. De Bartolomeis, A. Fagiolini, G. Maina Riv *Psichiatria* 2016; 51(6): 215-230