

Pillole di sicurezza

A CURA DEL CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA EMILIA-ROMAGNA

Numero 1/2010 del 31 marzo 2010

Anche nell'anno 2009, in Emilia-Romagna, si è registrato un incremento sostanziale delle segnalazioni di sospette ADR, grazie al prezioso lavoro dei Responsabili Aziendali di farmacovigilanza e dei segnalatori. Il Centro ha operato per favorire la diffusione delle informazioni, per dare supporto e per diffondere la cultura della sicurezza connessa alle terapie farmacologiche, mediante iniziative formative, risposte a quesiti, redazione di bollettini, promozione di progetti presso le aziende. Numerose segnalazioni hanno riguardato i vaccini antipapilloma virus e antiinfluenzali. Le segnalazioni delle reazioni relative ai farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA, non inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, a seguito della condivisione di una procedura regionale, sono state recuperate dai Responsabili Aziendali e inserite nel database nazionale. Anche queste sono state numerose e il loro inserimento contribuisce a valutare la sicurezza dei nuovi farmaci.

Dal bollettino inglese Drug Safety Update, (<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/index.htm>):

Prescrizione e dispensazione di specialità medicinali a base di ciclosporina

La ciclosporina, indicata per la prevenzione e il trattamento del rigetto del trapianto, per il trattamento di psoriasi, artrite reumatoide e dermatite atopica, possiede un indice terapeutico molto ridotto ed il dosaggio deve essere ben monitorato. In commercio sono presenti numerosi prodotti commerciali a base di ciclosporina, in formulazioni orali (soluzione, capsule) o parenterali (infusioni e.v.). Lo switch terapeutico tra i prodotti contenenti ciclosporina è possibile solo sotto attento monitoraggio. I prodotti possono avere diversa biodisponibilità e determinare importanti modifiche a livello della concentrazione plasmatica. Ai prescrittori e ai farmacisti si raccomanda di non sostituire il prodotto in uso dal paziente con altre formulazioni e di prescrivere e somministrare sempre lo stesso prodotto.

Fenitoina e rischio di sindrome di Stevens-Johnson in pazienti asiatici

La fenitoina è un farmaco antiepilettico di utilizzo comune, frequentemente correlato a reazioni allergiche a livello cutaneo, anche molto gravi quali la sindrome di Stevens Johnson (SJS) e

la necrolisi tossica epidermica. Uno studio recente ha dimostrato la correlazione tra l'allele HLA -B* 1502 e la comparsa di SJS in pazienti di origine asiatica o orientale. La presenza dell'allele HLA-B*1502 può essere associata all'aumento del rischio di sindrome di Stevens Johnson da fenitoina in individui di origine cinese o thailandese. In caso di positività all'allele HLA-B*1502, sarebbe meglio evitare l'assunzione di fenitoina, a meno che il medico ritenga che i benefici attesi superino i potenziali rischi. Al momento, i dati sono troppo limitati per raccomandare uno screening dei pazienti prima di iniziare il trattamento.

Mezzi di contrasto contenenti gadolinio: rischio di fibrosi sistemica nefrogenica

I mezzi di contrasto contenenti gadolinio sono associati a un rischio variabile di fibrosi sistemica nefrogenica. Tale patologia, a volte fatale, è caratterizzata dalla formazione di tessuto connettivo nella pelle, che diventa spessa, dura e ruvida. Spesso porta a contratture e ad artralgie. Possono insorgere complicanze a carico di polmoni, fegato, muscoli e cuore. Nove agenti di contrasto contenenti gadolinio sono autorizzati in Europa in campo diagnostico. Alcune categorie di pazienti sono particolarmente vulnerabili: pazienti con insufficienza renale, pazienti nel periodo perioperatorio per trapianto di fegato, bambini,

Newsletter a cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza

1/2010 del 31 marzo 2010

Redazione a cura di:

Daniela Carati, Elisa Sangiorgi, Servizio Politica del Farmaco, Assessorato alla Sanità, Regione Emilia Romagna, Via A. Moro, 21 Bologna
Nicola Montanaro, Domenico Motola, Chiara Biagi, CReVIF, Dipartimento di Farmacologia, Università di Bologna, Via Imerio, 48 Bologna
dcarati@regione.emilia-romagna.it, domenico.motola@unibo.it

neonati, anziani, donne in gravidanza o allattamento. Gli agenti a base di gadolinio sono controindicati nei pazienti con grave insufficienza renale, neonati e pazienti nel periodo perioperatorio per trapianto di fegato. Il Comitato per i medicinali ad uso umano (CHMP) ha rivisto il rischio di fibrosi sistemica nefrogenica. Alla luce delle evidenze disponibili, i mezzi di contrasto sono stati classificati in diverse categorie:

1. Mezzi ad alto rischio: Omniscan (gadodiamide), OptiMARK (gadoversetamide), Magnevist (acido gadopentetico).
2. Mezzi a rischio intermedio: MultiHance (acido gadobenico), Primovist (acido gadoxetico), Vasovist (gadofosveset).
3. Mezzi a basso rischio: Gadovist (gadobutrol), ProHance (gadoteridol), Dotarem (acido gadoterico).

Gli operatori sanitari devono monitorare la funzione renale nei pazienti sottoposti a pratiche diagnostiche con mezzi di contrasto ad alto rischio. Per i pazienti con grave compromissione della funzione renale (velocità di filtrazione glomerulare $<30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) i mezzi ad alto rischio sono controindicati e comunque è necessario utilizzare la minor dose possibile, non ripetendo la somministrazione nei 7 giorni successivi. La stessa avvertenza vale anche nella fase perioperatoria per i pazienti sottoposti a trapianto di fegato e per i neonati. In gravidanza, i mezzi di contrasto contenenti gadolinio non sono raccomandati e devono essere utilizzati solo qualora necessario. Si consiglia di sospendere l'allattamento almeno per 24 ore dalla somministrazione del mezzo di contrasto. È molto importante che i pazienti ricordino le specialità medicinali a cui sono stati esposti e le relative dosi.

Orlistat: nuove informazioni di sicurezza

L'orlistat è un inibitore potente, specifico e a lunga durata d'azione delle lipasi gastrointestinali. Esercita la sua attività terapeutica nel lume dello stomaco e del piccolo intestino, prevenendo l'idrolisi, mediata dalle lipasi gastriche e pancreatiche, dei trigliceridi assunti con la dieta, in acidi grassi semplici. Tale farmaco è presente in commercio sotto forma di capsule con i nomi commerciali di Xenical e Alli con l'indicazione "trattamento di pazienti obesi in combinazione con una dieta ipocalorica". Xenical è dispensabile solo dietro presentazione

di ricetta medica, mentre Alli è un farmaco da banco (OTC). Le informazioni di sicurezza relative alla specialità medicinale Alli sono state recentemente aggiornate ed è molto importante che i farmacisti ne siano consapevoli. In particolare, i pazienti nefropatici devono consultare un medico prima di assumere Alli poiché tale specialità potrebbe, sebbene molto raramente, portare a iperossaluria. I pazienti che assumono contemporaneamente levotiroxina potrebbero riscontrare difficoltà nel controllo dell'ipotiroidismo. Ciò potrebbe essere dovuto alla diminuzione dell'assorbimento dei sali di iodio o della levotiroxina. È necessario quindi assumere i medicinali separatamente e controllare i livelli di levotiroxina. I pazienti in terapia con farmaci antiepilettici potrebbero avere difficoltà nel controllare le crisi, poiché si è visto che l'orlistat diminuisce l'assorbimento del valproato e della lamotrigina. La segnalazione di eventuali modifiche nella frequenza e nella gravità delle convulsioni è molto utile per la valutazione del profilo del farmaco. Sono state inoltre riportate segnalazioni di pancreatite da Alli. Nel luglio 2009 è stata effettuata una revisione sistematica per stabilire se l'orlistat potesse essere associato a gravi danni epatici, ma non vi sono state evidenze sufficienti per trarre conclusioni e non sono state prese decisioni in merito. Attualmente in scheda tecnica sono presenti le seguenti reazioni: epatiti, colelitiasi, incremento degli enzimi epatici e della fosfatasi alcalina. I pazienti che manifestino sintomi epatici quali colorazione gialla della cute, delle sclera, dolore allo stomaco e prurito dovrebbero sospendere immediatamente la terapia e consultare un medico.

Dal sito del Pharmacovigilance Working Party dell'EMA

(<http://www.ema.europa.eu/htms/human/phv/reports.htm>):

Rischio di danno epatico da propiltiouracile

Il propiltiouracile, utilizzato da oltre cinquanta anni nel trattamento dell'ipertiroidismo, è stato associato a gravi danni epatici, sia negli adulti che nei bambini, a seguito di numerose segnalazioni spontanee. In alcuni casi, la reazione ha avuto un esito fatale. Il Pharmacovigilance Working Party (PhWVP) dell'EMA ha raccomandato un aggiornamento della scheda tecnica del prodotto con le

informazioni relative al rischio di gravi danni epatici e con l'avviso di sospendere immediatamente la terapia qualora il paziente sviluppi un'alterazione degli enzimi epatici. Nei casi segnalati, il tempo di insorgenza è stato variabile, ma nella maggioranza dei casi, la reazione si sviluppa entro sei mesi dall'inizio del trattamento.

Statine e rischio di disturbi del sonno, perdita di memoria, disfunzioni sessuali, depressione, polmonite interstiziale e disordini della minzione.

In una revisione del Pharmacovigilance Working Party (PhVWP), condotta sulle segnalazioni spontanee di ADR e informazioni tratte dalla letteratura, si evince che per alcune statine il tasso di disturbi del sonno (incubi notturni, insonnia) e di perdita della memoria era più alto rispetto al gruppo dei controlli. In alcuni casi segnalati, la sospensione (dechallenge) aveva portato al miglioramento della reazione e la risomministrazione (rechallenge) aveva portato alla ricomparsa della stessa. Le segnalazioni spontanee mostravano anche che le statine erano associate a disfunzioni sessuali, depressione e polmonite interstiziale. Le evidenze disponibili non mostravano invece un'associazione tra disturbi della minzione e l'uso di statine. Il rischio variava a seconda del farmaco utilizzato, ma non vi sono evidenze robuste per discriminare tra le singole statine. Il PhVWP raccomanda di aggiornare e armonizzare le informazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto nei vari paesi dell'UE circa i rischi connessi all'uso di statine e di sospendere immediatamente il trattamento qualora si dovesse presentare polmonite interstiziale.

Acido Valproico: interazione con carbapenemi

Le schede tecniche degli antibiotici carbapenemi sono state recentemente aggiornate con l'informazione relativa all'interazione con il valproato. Recentemente il PhVWP ha raccomandato di non assumere i due farmaci contemporaneamente poiché i carbapenemi potrebbero causare una riduzione della concentrazione plasmatica di valproato che può variare dal 60 al 100% in due giorni. Tale riduzione della concentrazione plasmatica si traduce in una diminuzione dell'effetto terapeutico. Diversi meccanismi sono stati

proposti per spiegare tale fenomeno, anche se saranno necessari ulteriori studi per chiarire questo fenomeno.

Dal bollettino americano Drug safety Newsletter (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/default.htm>):

Ceftriaxone per uso endovenoso e calcio: potenziale rischio di reazioni cardiopolmonari nei neonati

La Food and Drug Administration (FDA) ha ricevuto sette case report relativi a gravi effetti avversi cardiopolmonari in neonati associati a precipitazione di sali di calcio a livello polmonare o renale. Sei neonati, trattati con ceftriaxone, di età compresa tra 1 e 50 giorni, sono deceduti. Cinque di essi erano nati prematuri. In cinque è stata eseguita un'analisi autoptica e si sono ritrovati precipitati cristallini bianchi nel polmone, nei reni, nel fegato e nel cuore. L'azienda produttrice e la FDA hanno emesso una raccomandazione relativa al rischio di potenziali interazioni dovute alla somministrazione concomitante di calcio e ceftriaxone. Il ceftriaxone non dovrebbe essere utilizzato nei neonati che utilizzano prodotti contenenti calcio per via endovenosa. In generale dovrebbero trascorrere almeno 48 ore tra l'assunzione di prodotti contenenti calcio e la somministrazione di ceftriaxone. Si raccomanda di non miscelare il ceftriaxone con prodotti contenenti calcio come il Ringer lattato o miscele per la nutrizione parenterale per via del rischio di formazione di precipitati.

Dal bollettino canadese (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/index-eng.php>):

Cimicifuga racemosa e tossicità epatica

La Cimicifuga racemosa o Actaea racemosa è una pianta medicinale utilizzata prevalentemente per alleviare i disturbi della menopausa. Negli ultimi anni, numerose agenzie regolatorie internazionali hanno analizzato la possibile relazione causale tra la tossicità epatica e l'assunzione di prodotti a base di Cimicifuga racemosa. Dal 2005 al 2009 sono state segnalate sei reazioni epatiche gravi. Il Ministero della Salute canadese ha provveduto ad effettuare un'analisi dei prodotti in commercio, che ha portato al ritiro volontario di alcuni di questi prodotti dal mercato. Tale pianta medicinale è presente anche in alcuni prodotti venduti in

Italia, pertanto si raccomanda cautela nell'utilizzo di queste sostanze.

Dal sito Medwatch

(<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/default.htm>):

Rosiglitazone e sicurezza cardiovascolare: nuove informazioni dalla FDA

L'FDA ha analizzato i risultati dello studio RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes), per valutare gli effetti cardiovascolari del rosiglitazone. Nel 2007 fu già emanato un avviso di sicurezza da parte dell'FDA che metteva in correlazione il rischio di cardiovascolare e l'utilizzo di tale farmaco. Lo studio confrontava, per un periodo di 5,5 anni, 2220 pazienti in trattamento con rosiglitazone e metformina o una solfonilurea con 2227 pazienti che assumevano solo metformina o una

solfonilurea. Non è stata dimostrata la correlazione tra eventi cardiovascolari maggiori e l'utilizzo di rosiglitazone, fatta eccezione per l'insufficienza cardiaca congestizia. Gli operatori sanitari dovrebbero evitare l'utilizzo di rosiglitazone nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia di classe III e IV del NYHA, monitorare i sintomi dell'insufficienza cardiaca (rapido aumento di peso, gonfiore, difficoltà respiratorie) e valutare l'eventuale sospensione o diminuzione della dose. I dati disponibili sull'associazione con il rischio di ischemia del miocardio non sono conclusivi. Gli operatori devono comunque ricordare al paziente l'importanza del monitoraggio costante della glicemia, dell'aderenza alla terapia antidiabetica e della segnalazione di qualsiasi evento avverso associato all'utilizzo dei glitazoni.

Dalla letteratura:

Disturbi linfoproliferativi nei pazienti trattati con tiopurine per il trattamento delle malattie infiammatorie intestinali + editoriale (Lancet 2009;374:1617-25, + 1572-73)

Maggiore tasso di mortalità nei pazienti sottoposti a trapianto di rene trattati con le eritropoietine (BMJ 2009;339:b4018, + b3825)

È tempo di rivalutare il rapporto beneficio/rischio delle eritropoietine (New Engl J Med 2010;362:189-192)

Uso di vareniclina e rischio di comportamento suicidario + editoriale (BMJ 2009;339:b3805, + b4360)

Rischio di emorragie in pazienti con infarto miocardico acuto trattati con diversi combinazioni di ASA, clopidogrel e antagonisti della vitamina K in Danimarca + editoriale (Lancet 2009;374:1967-74, + 1947-48)

Uno studio italiano sull'associazione tra vaccini e trombocitopenia immune acuta nei bambini (Drug Saf 2010;33:65-72)

Il Centro Regionale di Farmacovigilanza sta organizzando un seminario di farmacovigilanza che si terrà il 18 giugno 2010 presso l'Assessorato alla Sanità della Regione Emilia-Romagna. La corretta terminologia delle reazioni avverse, i farmaci inseriti nei registri nazionali e regionali e la farmacovigilanza in corso di studi osservazionali saranno gli argomenti della giornata. Riteniamo che questo appuntamento possa costituire un utile percorso formativo per migliorare ancora di più la qualità delle nostre segnalazioni.