

Pillole di sicurezza

A CURA DEL CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA EMILIA-ROMAGNA

Numero 3/2010 del 19 novembre 2010

La sicurezza nella terapia farmacologica costituisce l'obiettivo prioritario del Centro Regionale di Farmacovigilanza. Nuove informazioni di sicurezza dai bollettini internazionali, rapporti di farmacovigilanza, analisi dei segnali, corsi ai professionisti e progetti per le Aziende rappresentano l'impegno che il Centro ha dedicato a questo ambito.

Nel corso del 2010 sono stati pubblicati due rapporti di sorveglianza sulle reazioni avverse, uno relativo ai farmaci, per l'anno 2009, e uno dedicato interamente ai vaccini per gli anni 2006 - 2008. Il rapporto di farmacovigilanza mostra un andamento crescente nella segnalazione di reazioni avverse rispetto agli anni precedenti e un'attenzione alla qualità della segnalazione ottenuta anche grazie ai numerosi corsi e progetti sviluppati dal Centro. Il rapporto di sorveglianza sulle reazioni avverse ai vaccini riveste, per motivi di natura etica, un ruolo fondamentale nella conoscenza del bilancio beneficio/rischio poiché si tratta di somministrazioni di massa, eseguite nella maggior parte dei casi sulla popolazione sana. Tale documento è stato realizzato grazie alla collaborazione con il Servizio di Sanità Pubblica della Regione Emilia-Romagna e Servizio Epidemiologia dell'AUSL Modena. La farmacovigilanza non è quindi materia di pochi, ma deve essere intesa come integrazione tra diversi professionisti all'interno di una realtà complessa, nella consapevolezza che la terapia farmacologica è sempre associata a un potenziale rischio.

Il Rapporto di sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccini negli anni 2006-2008

Nel periodo 2006-2008 in Emilia-Romagna sono state somministrate 1.617.065 dosi di vaccino in soggetti di età 0-17 anni che hanno portato alla segnalazione di 667 reazioni avverse per un totale di 863 coppie farmaco-reazione e 948 vaccini associati alla segnalazione.

L'età media dei soggetti interessati è risultata pari a 4 anni e 5 mesi (range di età 2 mesi-17 anni), in stretta dipendenza con il calendario vaccinale.

Le coppie farmaco-reazione descritte, che possono essere più di uno all'interno di una stessa segnalazione, sono state prevalentemente di tipo lieve (461/863, pari al 53,4%) come reazioni locali o febbre < 39,5°C, mentre nel 46,6% dei casi (402/863) la sintomatologia è stata valutata rilevante. Dal primo al secondo anno in studio si è registrato un calo delle segnalazioni accompagnato, però, da un aumento della percentuale delle reazioni considerate rilevanti. Nel terzo anno, invece, si è verificato un incremento del numero delle segnalazioni, imputabile all'introduzione del vaccino HPV. Uno degli elementi che ha contribuito all'aumento del numero di segnalazioni potrebbe essere stato l'introduzione di nuove vaccinazioni, nonostante tutti i vaccini siano sottoposti a monitoraggio intensivo. La frequenza di segnalazione complessiva è risultata pari a 4,1 ogni 10.000 dosi. I sintomi rilevanti che come si è detto

sono stati in tutto 402 (tasso di 2,5 ogni 10.000 dosi somministrate) sono stati descritti in 380 segnalazioni (tasso di 2,3 ogni 10.000).

Per maggiori informazioni:

http://www.saluter.it/wcm/saluter/sanitaer/ssr/assistenza_territoriale/Dipartimento_sanita_pubblica/documentazione/ik_prevenzione/page/ik_malattie_infettive/page.htm

Sospensione dei medicinali contenenti rosigitazione

La sospensione della commercializzazione dei prodotti a base di rosigitazione è stata annunciata, a fine settembre scorso, con una nota dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), seguita da una Nota Informativa Importante dell'AIFA. Dopo mesi di approfondimenti, il sospetto che il rosigitazione fosse associato ad ADR quali ritenzione idrica e aumento del rischio di insufficienza cardiaca è stato confermato da una revisione del profilo di rischio-beneficio dei medicinali contenenti rosigitazione (Avandia, Avandamet e Avaglim), con particolare attenzione alla sicurezza cardiovascolare. Il CHMP dell'EMA ha quindi concluso che i benefici del rosigitazione non superano più i rischi e ne ha raccomandato la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione Europea. I medicinali contenenti rosigitazione, ad oggi, non sono più disponibili in Italia. Negli Stati Uniti, invece, l'FDA ha deciso di ridurre ulteriormente l'utilizzo del rosigitazione, già

controindicato in pazienti con insufficienza cardiaca, escludendo anche i pazienti con storia di malattia ischemica.

Per maggiori informazioni:

<http://www.agenziafarmaco.it/it/content/nota-informativa-importante-sui-medicinali-contenenti-rosiglitazone-avandia-avandamet-e-avaq>

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2010/09/human_pharmaceutical_detail_000020.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=

Pregabalin e ideazione suicidaria

Il pregabalin, analogo dell'acido gamma-aminobutirrico, è dotato di attività analgesica (trattamento del dolore neuropatico periferico e centrale) antiepilettica (terapia aggiuntiva negli adulti con attacchi epilettici parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria) e ansiolitica (Disturbo d'Ansia Generalizzata - DAG).

Il bollettino canadese *Canadian Adverse Drug Reactions Bulletin* (CARN) ha riportato 16 casi di ideazione suicida e un caso di tentativo di suicidio associati all'utilizzo di pregabalin. I dati sono stati raccolti da Giugno 2005, data di prima commercializzazione, a Dicembre 2009.

In sette dei sedici casi segnalati i pazienti rispondevano positivamente al *dechallenge* e in un caso anche al *rechallenge*, determinando così la ricomparsa della reazione avversa.

In alcuni dei 16 casi segnalati, le condizioni e i fattori indicati come concomitanti all'assunzione del pregabalin erano disturbi psichiatrici o da stress post-traumatico, episodi di depressione e utilizzo di farmaci psicotropi.

Tra dicembre 2008 e aprile 2009 sono stati pubblicati dall'FDA avvisi riguardanti il possibile aumento del rischio di ideazione suicida in pazienti che assumono farmaci antiepilettici, compreso il pregabalin.

Per maggiori informazioni:

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v20n3-eng.php#Pre

Statine e polmonite interstiziale

La polmonite interstiziale indotta da farmaci è una rara ma grave reazione avversa, potenzialmente letale. Essa appartiene ad un gruppo eterogeneo di disturbi che può portare, se non trattata, alla fibrosi polmonare e all'insufficienza polmonare. Segni e sintomi comprendono difficoltà respiratoria, tosse non produttiva e crepitii all'auscultazione.

La polmonite interstiziale è già stata descritta, come reazione avversa, per numerosi farmaci: amiodarone, azatioprina, nitrofurantoina, carbamazepina, ciclofosfamide, metotressato. Negli ultimi 15 anni sono stati pubblicati 29 casi di polmonite interstiziale associati all'utilizzo di statine. In 16 casi, la reazione migliorava alla sospensione (in alcuni casi a seguito dell'utilizzo di corticosteroidi) e in tre pazienti i sintomi ricomparivano alla risomministrazione. In alcuni soggetti, la polmonite interstiziale era parte di condizioni cliniche più complesse quali lupus, polimiosite, dermatomiosite e sindrome di Churg-

Strauss. Recentemente, è stata pubblicata una revisione sulla sospetta associazione tra statine e polmonite interstiziale, supportata da casi clinici e da evidenze di letteratura. Gli operatori sanitari sono invitati a segnalare tutti i casi di polmonite interstiziale sospettati d'essere associati all'utilizzo di statine.

Per maggiori informazioni:

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/index-fra.php>

Vareniclina e sintomi psichiatrici

Sintomi psichiatrici e comportamento suicidario continuano ad essere riportati con l'utilizzo di vareniclina. A maggio 2010, il Ministero della salute australiano TGA (*Therapeutic Goods Administration*) aveva ricevuto 1025 segnalazioni di sospette reazioni avverse da vareniclina, 671 delle quali erano relative a sintomi psichiatrici come depressione, agitazione, ansia, alterazione dell'umore e aggressività. Sono stati riportati 206 casi di ideazione suicida e 15 suicidi completi.

Alla luce di queste recenti evidenze, l'EMA ha modificato il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della vareniclina, inserendo tra gli effetti indesiderati evidenziati nella fase *post marketing* allucinazioni e alterazioni del pensiero,

In caso di compilazione di una scheda di sospetta reazione avversa di tipo psichiatrico da vareniclina è importante inserire informazioni riguardanti la presenza di possibili fattori confondenti (uso di sostanze stupefacenti, fumo, alcool, precedenti reazioni psichiatriche alla cessazione del fumo, presenza di malattia psichiatrica preesistente, anamnesi di ideazione suicida o tentativo di suicidio e utilizzo di farmaci psicotropi).

Per maggiori informazioni:

<http://www.tga.gov.au/adr/msu/msu1008.htm>

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000699/human_med_000696.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125

Associazione statine-macrolidi e rischio di rhabdmiolisi

A luglio 2010, il TGA australiano aveva ricevuto 25 segnalazioni di rhabdmiolisi in pazienti che assumevano contemporaneamente statine e macrolidi. Nell'80% dei casi i pazienti avevano altri fattori di rischio per la miopatia, come età avanzata, ipotiroidismo o diabete, assunzione di dosi elevate di statine e uso concomitante di diltiazem, ciclosporina, gemfibrozil.

Simvastatina e atorvastatina erano i principi attivi maggiormente coinvolti: entrambi metabolizzati dal citocromo P4503A4, a sua volta inibito da claritromicina e eritromicina. Interazioni con altre statine sono meno probabili, per via del diverso metabolismo di pravastatina, fluvastatina e rosuvastatina. Inoltre, l'azitromicina non inibisce il CYP3A4.

I pazienti trattati cronicamente con statine dovrebbero utilizzare un altro antibiotico o sospendere temporaneamente la somministrazione della statina. Una cautela particolare è richiesta nei pazienti trattati con alti dosaggi di statine o in politerapia. Occorre raccomandare ai pazienti di riportare prontamente ogni sintomo sospetto come dolori muscolari e debolezza, particolarmente se accompagnati da febbre, malessere e urine scure.

Per maggiori informazioni:

<http://www.tga.gov.au/adr/msu/msu1010.htm>

Tigeciclina endovenosa e aumentato rischio di mortalità

Alcuni studi clinici hanno evidenziato un aumento del rischio di mortalità associato all'uso della tigeciclina per via endovenosa. La tigeciclina è indicata per il trattamento delle infezioni complicate della pelle, delle infezioni intraddominali e delle polmoniti nosocomiali.

In particolare, il maggior rischio si è evidenziato in pazienti con respirazione assistita. I decessi erano probabilmente causati da una progressione dell'infezione. L'FDA raccomanda di utilizzare antibiotici alternativi in pazienti con infezioni gravi.

Per maggiori informazioni:

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm224626.htm>

Saquinavir e rischio aritmogeno

Il rischio aritmogeno da saquinavir, farmaco indicato per il trattamento dei soggetti adulti con infezione da HIV-1, è stato oggetto di comunicati da parte di diverse agenzie regolatorie internazionali. A seguito di uno studio di confronto con la moxifloxacina, nel braccio di trattamento con saquinavir è stato osservato un aumento del rischio di sincope, presincope, allungamento dell'intervallo QT e dell'intervallo PR.

Il saquinavir è controindicato in pazienti con prolungamento congenito o acquisito dell'intervallo QT o con altre condizioni predisponenti per aritmie cardiache, compresa la terapia concomitante con altri farmaci che possono determinare il prolungamento dell'intervallo QT o PR o farmaci che ne aumentano i livelli plasmatici.

La somministrazione deve essere interrotta in caso di aritmia o prolungamento dell'intervallo QT o PR. Le dosi raccomandate non devono essere superate poiché l'entità di tali prolungamenti può aumentare all'aumentare delle concentrazioni plasmatiche di saquinavir. Alla luce di quanto detto sopra, deve essere presa in considerazione l'opportunità di eseguire tracciati elettrocardiografici al basale ed in corso di follow-up (per es. in pazienti che assumono contemporaneamente farmaci noti per determinare un incremento dei livelli plasmatici di saquinavir).

Per maggiori informazioni:

<http://www.agenziafarmaco.it/it/content/nota-informativa-importante-su-invirase-saquinavir>

Restrizioni all'uso di modafinil

Il modafinil è un farmaco indicato in caso di eccessiva sonnolenza il cui meccanismo d'azione sembra dovuto ad una interazione coi recettori dopaminergici e noradrenergici a livello centrale. Nel 2007, una revisione del profilo di sicurezza del farmaco portò all'inserimento nel RCP di alcuni effetti indesiderati gravi quali sintomi psichiatrici (come ideazione suicida, mania, psicosi) e reazioni allergiche (es. sindrome di Stevens Johnson). Recentemente l'EMA ha completato una revisione sul profilo di efficacia sicurezza del modafinil concludendo che il bilancio rischio/beneficio del farmaco rimane favorevole unicamente per il trattamento della narcolessia e non dell'apnea ostruttiva nel sonno/sindrome da ipopnea. Tra i possibili effetti indesiderati gravi sono compresi il rischio di reazioni a carico della cute potenzialmente fatali, particolarmente nei bambini, eventi avversi di tipo psichiatrico, ipertensione e anomalie del battito cardiaco.

Per maggiori informazioni:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2010/09/human_phadetail_000007.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WCOb01ac058001d126

Inibitori della colinesterasi e sincope

Rivastigmina, galantamina e donepezil sono farmaci anticolinesterasici utilizzati per il trattamento dei pazienti anziani affetti da demenza. Poiché determinano un aumento delle scariche vagali sul cuore, possono indurre bradicardia e sincope. Tali ADR, a loro volta, aumentano il rischio di impianto di pacemaker permanenti e danni causati da cadute accidentali, come la frattura dell'anca. Questo è quanto è emerso da uno studio di coorte effettuato in Canada che ha evidenziato un rischio maggiore di accesso in ospedale, per tutte le condizioni descritte, nei pazienti trattati con anticolinesterasici rispetto ai non trattati con questi farmaci. Di 623 segnalazioni relative ad anticolinesterasici ricevute dal TGA, il 14% riguardava casi di sincope o bradicardia. Tali reazioni sono classificate come molto rare e spesso non gravi, ma, data la pericolosità delle possibili complicanze, si raccomanda cautela nella somministrazione, che deve essere continuata solo nel caso in cui siano evidenti i benefici per il paziente.

[Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, Bell CM, Li P, Normand SL, et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population based cohort study. Arch Intern Med 2009;169:867-73]

Per maggiori informazioni:

<http://www.tga.gov.au/adr/msu/msu1010.htm#cholinesterase>

Errori di somministrazione con memantina soluzione orale

La memantina cloridrato (antagonista non competitivo dei recettori NMDA voltaggio-dipendente) disponibile in

Italia da Luglio 2010) è autorizzata per il trattamento di pazienti con malattia di Alzheimer da moderata a grave. E' disponibile come soluzione orale somministrabile tramite una nuova pompa dosatrice che sostituisce la memantina gocce orali, soluzione con contagocce.

Sono stati segnalati diversi casi accidentali di sovradosaggio di Memantina cloridrato, nessuno con esito fatale, dovuti ad una confusione fra quantitativi erogati con la pompa dosatrice e quelli erogati con il contagocce.

L'AIFA raccomanda pertanto che i pazienti e i medici siano adeguatamente informati che una erogazione tramite pompa dosatrice corrisponde a 0,5 ml di soluzione, contenenti 5 mg di principio attivo, e che la dose massima giornaliera è pari a 4 erogazioni.

L'RCP ed il Foglio Illustrativo (FI) della memantina cloridrato soluzione orale con pompa dosatrice sarà pertanto aggiornato tramite l'introduzione di un testo esplicativo con istruzioni più chiare sulle modalità di utilizzo di tale formulazione.

Per maggiori informazioni:

<http://www.agenziafarmaco.it/it/nii>

Newsletter a cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza

3/2010 del 19 novembre 2010

Redazione a cura di:

Chiara Biagi, Giuseppe Roberto, Daniela Carati,
Nicola Montanaro, Domenico Motola, Elisa
Sangiorgi, Maria Trapanese

Per contattarci:

farmacovigilanza@regione.emilia-romagna.it

crevif.farmacologia@unibo.it

Dalla letteratura:

Rischio di aritmia ventricolare e morte improvvisa da domperidone

(*Pharmacoepidemiol & Drug Safety* 2010;**19**:881-888)

I PPI aumentano il rischio cardiovascolare indipendentemente dall'uso del clopidogrel

(*Ann Intern med* 2010;**153**:378-386, w-125-131)

Case-series sul rischio di nefrite interstiziale da PPI

(*BMJ* 2010;**341**:c4412)

Gli antipsicotici, in particolare gli atipici, aumentano il rischio di tromboembolismo venoso

(*BMJ* 2010;**341**:c4245, + c4216)

Ecofarmacovigilanza per un mondo migliore

(*Drug Saf.* 2010;**33**(11):963-968)

Modifiche alla Rete Nazionale di farmacovigilanza

Sono state recentemente introdotte alcune modifiche nella RNFV. Il campo "uso", nel cui menu a tendina era possibile scegliere tra le seguenti voci: "Inserito in registro o progetto FV attiva", "Studio osservazionale", "Uso compassionevole", è stato modificato togliendo "Inserito in registro o progetto FV attiva" e sono state inserite due voci distinte: "inserito in registro" e "inserito in progetto di FV attiva".

Sono stati inseriti due nuovi campi, uno per specificare i lotti di appartenenza dei farmaci assunti precedentemente e un secondo campo per specificare se si tratta di un soggetto a rischio o se si tratta di un lavoratore di un servizio essenziale.

Infine è stato reso possibile l'ottenimento di due accessi alla RNFV, uno per il RAFV (titolare) e un secondo accesso per il sostituto.