



Pillole di sicurezza

a cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza Emilia-Romagna

La Regione Emilia-Romagna è da tempo impegnata nelle attività connesse alla farmacovigilanza e all'uso corretto e appropriato dei farmaci, grazie alla preziosa rete di professionisti dedicati che costituisce l'anello di congiunzione tra AIFA, la Regione e le Aziende sanitarie. I dati relativi all'anno 2010, con 1311 segnalazioni di sospette ADR inserite (296 ADR per milione di abitanti), di cui il 30% gravi, mostrano un consolidamento e un avvicinamento al gold standard fissato dall'OMS per un sistema efficace di farmacovigilanza (300 ADR per milione di abitanti e 30% di reazioni gravi). Si tratta di risultati importanti, a testimonianza del fatto che l'impegno profuso per migliorare il numero delle segnalazioni e la qualità del dato è stato ricambiato con un lavoro serio e professionalmente qualificato. I numerosi corsi, i progetti di farmacovigilanza attiva, le attività di divulgazione e l'importante attività scientifica hanno permesso di dare vita a questo percorso virtuoso. Il nostro auspicio è che la farmacovigilanza possa favorire l'uso appropriato dei farmaci nell'ottica di un miglioramento delle conoscenze del profilo rischio/beneficio dei farmaci.



In questo numero:

- Paracetamolo: nessuna relazione causale tra asma infantile e esposizione in gravidanza o nella prima infanzia
- Rischio di insufficienza cardiaca con insulina combinata a pioglitazone
- Omalizumab: potenziale rischio di eventi trombotici arteriosi
- Natalizumab: pazienti trattati con immunosoppressori a maggiore rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva
- Clozapina e ostruzione gastrointestinale pericolosa per la vita
- Soluzioni orali di lopinavir/ritonavir e gravi problemi di salute in neonati prematuri
- Antipsicotici in gravidanza e rischio di sindrome extrapiramidale per il nascituro
- Terbutalina: evitare l'utilizzo per la prevenzione del parto pretermine
- Ipomagnesemia con inibitori di pompa protonica a lungo termine
- Dronedarone: rischio di insufficienza cardiaca e epatotossicità
- Modafinil: informazioni per sostenere un uso più sicuro, ora limitato a narcolessia
- Daptomicina: rischio di polmonite eosinofila
- Note informative importanti di AIFA: ultime novità
- Novità dalla letteratura

NEWSLETTER a cura del CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA - 1/2011 del 30 maggio 2011

REDAZIONE A CURA DI: Chiara Biagi, Daniela Carati, Nicola Montanaro, Domenico Motola, Giuseppe Roberto, Elisa Sangiorgi, Maria Trapanese

PER CONTATTARCI: farmacovigilanza@regione.emilia-romagna.it; crevif.farmacologia@unibo.it

GRAFICA A CURA DI ELISA SORICELLI E FEDERICA SARTI

PARACETAMOLO: NESSUNA RELAZIONE CAUSALE TRA ASMA INFANTILE E ESPOSIZIONE IN GRAVIDANZA O NELLA PRIMA INFANZIA

Alcuni studi epidemiologici pubblicati nell'ultimo decennio avevano suggerito una possibile relazione causale tra assunzione di paracetamolo e insorgenza di asma infantile nei bambini trattati con paracetamolo nella prima infanzia o nati da madri esposte in gravidanza a questo farmaco. Tuttavia, gli studi condotti avevano evidenziato risultati contrastanti.

Per far luce su tutto ciò, il Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) dell'EMA ha effettuato una revisione degli studi disponibili concludendo che ad oggi non vi sono evidenze a supporto di tale relazione. Considerando la mancanza di alternative terapeutiche al paracetamolo durante la gravidanza e nella prima infanzia, il PhVWP non ha ritenuto necessario adottare alcun provvedimento regolatorio. Ciò nonostante, come per qualsiasi altro farmaco, si raccomanda di utilizzare il paracetamolo, durante la gravidanza o in età pediatrica, solo se strettamente necessario.

Per maggiori informazioni

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/02/WC500102322.pdf

RISCHIO DI INSUFFICIENZA CARDIACA CON INSULINA COMBINATA A PIOGLITAZONE

Sono stati segnalati casi di insufficienza cardiaca a seguito dell'utilizzo concomitante di pioglitazone (Actos®) e insulina, in particolare in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di tale patologia. Alla luce di ciò, il PhVWP raccomanda di monitorare i pazienti trattati con tale associazione al fine di individuare precocemente l'eventuale comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema. Il trattamento dovrà essere interrotto in presenza di qualsiasi peggioramento della sintomatologia cardiaca.

Per maggiori informazioni

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500101504.pdf

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con105811.pdf>

OMALIZUMAB: POTENZIALE RISCHIO DI EVENTI TROMBOTICI ARTERIOSI

L'omalizumab (Xolair®) è un anticorpo monoclonale in grado di inibire l'attività delle immunoglobuline E, indicato per il trattamento di pazienti dell'asma allergica persistente, severa e resistente ad altri farmaci, a partire dai sei anni d'età.

Sebbene con risultati non statisticamente significativi, in alcuni studi randomizzati e controllati (RCT) e in uno studio osservazionale ancora in corso (EXCELS) sono stati osservati casi di eventi trombotici arteriosi quali ictus, attacco ischemico transitorio, infarto del

miocardio, angina instabile e morte cardiovascolare in pazienti trattati con omalizumab.

I medici prescrittori devono monitorare attentamente i pazienti per la possibile insorgenza di eventi avversi di tipo trombotico.

Per maggiori informazioni

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con108718.pdf>

NATALIZUMAB: MAGGIORE RISCHIO DI LEUCO-ENCEFALOPATIA MULTIFOCALE PROGRESSIVA (PML) IN PAZIENTI TRATTATI CON IMMUNOSOPPRESSORI

Il rischio di sviluppare PML in corso di terapia con natalizumab è maggiore in pazienti precedentemente sottoposti a terapie con immunosoppressori quali azatioprina, ciclofosfamide, mitoxantrone e metotres-sato. Tale conclusione proviene dai risultati del TYGRIS (Tysabri Global Observational Program In Safety), uno studio osservazionale ancora in corso, il cui scopo è confrontare il rischio di PML in pazienti trattati con immunosoppressori rispetto ai non trattati con questi farmaci prima di iniziare la terapia con natalizumab. I medici dovrebbero informare i pazienti sul maggiore rischio di PML in corso di terapia con natalizumab, in caso di precedente trattamento con farmaci immunosoppressori. Attualmente, nella Rete Nazionale di farmacovigilanza italiana sono presenti 4 casi di PML.

Per maggiori informazioni

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con111520.pdf>

CLOZAPINA E OSTRUZIONE GASTROINTESTINALE PERICOLOSA PER LA VITA

La clozapina, antipsicotico atipico indicato nella schizofrenia resistente ad altri farmaci, è stata associata a ipomotilità gastrointestinale. In alcuni casi queste reazioni hanno avuto esito fatale. Tale condizione potrebbe essere aggravata dall'uso concomitante di altri farmaci costipanti. L'evento sembra dovuto al meccanismo d'azione della clozapina, che ha potenti effetti anticolinergici in grado di provocare una riduzione della funzione peristaltica, costipazione, ostruzione intestinale e ileo paralitico.

Si raccomanda ai medici prescrittori di monitorare periodicamente i pazienti in terapia con clozapina riguardo l'insorgenza di costipazione al fine di evitare gravi complicanze. Quando possibile, occorre evitare l'uso concomitante di farmaci che possono aggravare tale condizione.

Per maggiori informazioni

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v21n1-eng.php#a1

<http://www.australianprescriber.com/upload/pdf/articles/1165.pdf>

SOLUZIONI ORALI DI KALETRA® (LOPINAVIR/RITONAVIR) E GRAVI REAZIONI AVVERSE NEI NATI PREMATURI

La combinazione di lopinavir e ritonavir (Kaletra®) è indicata nel trattamento delle infezioni da HIV-1 degli adulti e dei neonati a partire dal 14° giorno di vita. L'FDA ha recentemente comunicato che sono stati segnalati diversi casi di gravi problemi di salute in bambini nati prematuri in trattamento con Kaletra®. Infatti, le soluzioni orali di Kaletra®, contenenti alcool e glicole propilenico, possono causare eventi avversi gravi a livello cardiaco, renale e respiratorio. I neonati prematuri sono maggiormente esposti a tali rischi in quanto hanno una minore capacità di metabolizzare il glicole propilenico. Ad oggi non è stata stabilita la dose efficace e sicura di lopinavir/ritonavir per i neonati (prematuro e non) con meno di 14 giorni di vita. Se il farmaco viene somministrato a meno di 14 giorni dalla nascita, può accumularsi a livello ematico e causare eventi avversi gravi o fatali. In particolare, l'accumulo di farmaco può causare acidosi lattica, tossicità renale, depressione del SNC, convulsioni, ipotonia, aritmie cardiache, emolisi, modifiche del tracciato ECG. Per tale motivo l'utilizzo di Kaletra® deve essere evitato nei neonati prematuri e non, fino al 14° giorno d'età. In caso contrario, si raccomanda un attento monitoraggio dell'osmolalità, della creatinina sierica e di altri segni di tossicità. Eventuali sintomi - quali eccessiva sonnolenza o modificazione della funzione respiratoria - potrebbero essere indicatori di tossicità causata dal farmaco. È necessario calcolare la dose appropriata basandosi sul peso corporeo per evitare sovradosaggi o dosi eccessive. La tossicità nei neonati pretermine potrebbe essere scambiata per sepsi neonatale: in tal caso, è necessario sospendere immediatamente la somministrazione.

Per maggiori informazioni

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm199082.htm>

ANTIPSIKOTICI IN GRAVIDANZA E RISCHIO DI SINDROME EXTRAPIRAMIDALE PER IL NASCITURO

Gli antipsicotici determinano un aumento del rischio di disturbi extrapiramidali in neonati esposti durante il terzo trimestre di gravidanza. I sintomi includono agitazione, incremento del tono muscolare, tremori, sonnolenza, difficoltà nel respiro e difficoltà nell'allattamento. In alcuni casi può rendersi necessario un lungo ricovero ospedaliero. I medici devono essere a conoscenza dei possibili effetti di questi farmaci sui neonati. Alla luce di queste nuove evidenze, l'FDA ha aggiornato le schede tecniche dell'intera classe degli antipsicotici nella sezione relativa alla gravidanza.

Per maggiori informazioni

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm244175.htm>

TERBUTALINA: EVITARE L'UTILIZZO OFF-LABEL NELLA PREVENZIONE DEL PARTO PRETERMINE

La terbutalina, un agonista dei recettori β_2 adrenergici è indicata per il trattamento dell'asma bronchiale e della BPCO. A seguito di somministrazioni prolungate in donne in gravidanza, sono state riportate gravi reazioni avverse quali iperglicemia, ipokaliemia, aritmie cardiache, edema polmonare, ischemia del miocardio e morte. Pertanto, l'utilizzo off-label della terbutalina per il trattamento o la prevenzione del parto pretermine deve essere evitato.

Per maggiori informazioni

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm243843.htm>

IPOMAGNESEMIA CON INIBITORI DI POMPA A LUNGO TERMINE

L'FDA ha informato medici e pazienti della possibile insorgenza di ipomagnesemia in caso di trattamento a lungo termine (superiore a 1 anno) con inibitori di pompa protonica (PPI). Tale associazione è stata oggetto di approfondimento anche da parte del Gruppo di Lavoro sull'analisi dei segnali attivo in AIFA che si è concluso con la stesura di un commento pubblicato sul portale dell'AIFA.

L'abbassamento sierico dei livelli di magnesio può comportare spasmi muscolari, aritmie e convulsioni. L'ipomagnesemia è particolarmente rischiosa in pazienti trattati con digossina, per il rischio di eventi avversi gravi, e deve essere trattata con supplementi di magnesio o eventualmente con la sospensione del PPI.

Per maggiori informazioni

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm245275.htm>

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/ipp_e_ipomagnesemia.pdf

DRONEDARONE: RISCHIO DI INSUFFICIENZA CARDIACA ED EPATOTOSSICITÀ

Il Dronedarone (Multaq®) è un antiaritmico indicato in pazienti adulti clinicamente stabili con anamnesi di fibrillazione atriale (FA) oppure con FA non permanente in corso, per prevenire una recidiva di FA o per diminuire la frequenza ventricolare. L'uso di dronedarone potrebbe essere associato a peggioramento o nuova insorgenza di insufficienza cardiaca e a tossicità epatica. I pazienti devono essere informati sulla necessità di contattare il proprio medico ai primi segni o sintomi di insufficienza cardiaca o danno epatico. In caso d'insorgenza o peggioramento dell'insufficienza cardiaca i medici devono considerare la possibilità di sospendere o interrompere il trattamento con dronedarone. Inoltre si raccomanda di effettuare i test della funzione epatica

prima di iniziare il trattamento, ogni mese per i primi 6 mesi, al nono e al dodicesimo mese e successivamente con cadenza periodica.

Per maggiori informazioni

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con108718.pdf>

MODAFINIL: INDICAZIONE SOLO PER IL TRATTAMENTO DELLA NARCOLESSIA

Una recente revisione del CHMP ha concluso che il profilo beneficio/rischio del modafinil (Provigil®) rimane favorevole solo per il trattamento della sonnolenza eccessiva in pazienti adulti con narcolessia, con o senza cataplessia. La revisione ha preso in esame le informazioni disponibili sull'efficacia del modafinil e i problemi riguardanti la sicurezza, incluse le reazioni psichiatriche e quelle cutanee gravi, nonché la possibilità di effetti avversi cardiovascolari. A seguito di tale revisione, il CHMP ha reso disponibili ulteriori informazioni e raccomandazioni per favorire un uso più sicuro del modafinil nella narcolessia.

Per approfondimento si rimanda alla Nota informativa importante pubblicata sul sito dell'AIFA a febbraio 2011.

Per maggiori informazioni

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nota_informativa_importante_su_provigil_modafinil_0.pdf

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con111520.pdf>

DAPTOMICINA: RISCHIO DI POLMONITE EOSINOFILA

Dalla data di prima autorizzazione (2006), sono stati segnalati casi rari, ma potenzialmente gravi, di polmonite eosinofila in pazienti trattati con daptomicina. La maggior parte dei casi si è verificata dopo 2 settimane di trattamento, manifestandosi con sintomi comuni quali tosse, febbre e dispnea. In caso di sospetta polmonite eosinofila, la daptomicina deve essere interrotta immediatamente e, se necessario, il paziente deve essere trattato con corticosteroidi. La daptomicina non deve essere risomministrata a pazienti con pregressa polmonite eosinofila sospetta o confermata.

Per maggiori informazioni

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nota_informativa_importante_su_cubicin.pdf

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con108718.pdf>

NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI DI AIFA:

ULTIME NOVITÀ

USO SICURO DEI BETA AGONISTI A LUNGA DURATA D'AZIONE (LABA) NELLA GESTIONE DELL'ASMA: i LABA, in particolare salmeterolo e formoterolo impiegati nell'asma, devono essere utilizzati soltanto in aggiunta ad un corticosteroide inalatorio e i dosaggi devono essere attentamente monitorati. (06/05/2011)

CELECOXIB (ONSENAL) NON DEVE ESSERE UTILIZZATO OFF-LABEL NELLA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIARE (FAP). Il CHMP, a seguito del ritiro volontario da parte dell'azienda titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Onsenal, ha concluso che il beneficio del celecoxib in pazienti con FAP non è stato sufficientemente dimostrato e non è superiore all'aumentato rischio di effetti indesiderati cardiovascolari e gastrointestinali, che deriverebbe dall'uso di alte dosi e dall'uso a lungo termine in pazienti con FAP. (29/04/2011)

ASSOCIAZIONE TALIDOMIDE ED EVENTI TROMBOEMBOLICI ARTERIOSI: i pazienti trattati con talidomide hanno un rischio più elevato di tromboembolismo arterioso, maggiore durante i primi 5 mesi di terapia, inclusi infarti del miocardio ed eventi cerebrovascolari, in aggiunta al rischio già noto di tromboembolismo venoso. (28/04/2011)

RISCHIO DI FOTOSENSIBILIZZAZIONE DA KETOPROFENE PER USO TOPICO CUTANEO: tutti i medicinali contenenti ketoprofene per uso topico sono adesso soggetti a prescrizione medica e gli operatori sanitari devono ricordare ai pazienti di evitare l'esposizione alla luce solare diretta, compreso il solarium (UVA) durante il trattamento e nelle due settimane successive all'interruzione e di lavarsi accuratamente e in maniera prolungata le mani dopo ogni uso. (07/04/2011)

SEGNALAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ E ANGIOEDEMA DA PRASUGREL: si consiglia il monitoraggio dei segni di ipersensibilità in pazienti con storia nota di allergia alle tienopiridine. Tali reazioni possono avere tempi di esordio variabile, da immediatamente/qualche ora fino a 5-10 giorni dopo l'assunzione. (05/04/2011)

MORTALITÀ ASSOCIATA ALL'USO DI TIGECICLINA RISPETTO AGLI ANTIBIOTICI DI CONFRONTO, QUANDO UTILIZZATA OFF LABEL. I pazienti in trattamento con tigeclina devono essere strettamente monitorati per il rischio di sviluppo di superinfezioni. L'insorgenza in particolare di polmonite può essere associata ad una ridotta sopravvivenza del paziente. Se insorge una superinfezione, il paziente deve essere trattato con un altro antibiotico. (24/03/2011)

LIPOTROFIA, ACIDOSI LATTICA E NEUROPATIA PERIFERICA IN PAZIENTI TRATTATI CON STAVUDINA. Tali effetti sono associati all'utilizzo a lungo termine e sono più frequenti con l'uso di stavudina rispetto ad altri medicinali NRTI. Il CHMP ha stabilito che il medicinale deve essere utilizzato per il periodo di tempo più breve possibile e solamente qualora non vi siano alternative terapeutiche appropriate. (28/03/2011)

PROBLEMATICHE DI SICUREZZA E PRECAUZIONI DI UTILIZZO EXTRA-OSPEDALIERO DEL PROTOSSIDO D'AZOTO: Il protossido di azoto in ambiente extraospedaliero non deve essere associato all'utilizzo di altri farmaci anestetici, ipnotici, sedativi o antidolorifici maggiori se non in presenza di un anestesista rianimatore. (28/02/2011)

DALLA LETTERATURA

Studio di coorte sul rischio di malformazioni congenite per esposizione ai PPI nelle fasi iniziali della gravidanza + editoriale (*New Engl J Med* 2010; 363: 2114-23, + 2161-63)

Rassegna sulla PML da farmaci biologici (*Drug saf* 2010; 33: 969-983)

Aumento del rischio di fratture dell'anca da PPI. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2010; 19: 1131-1136

Safety report della National Patient Safety Agency sulla terapia con sali di litio (*BMJ* 2010; 341: c6258)

L'aripiprazolo non aumenta il rischio di suicidio. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2010; 19: 1124-1130

Meta-analisi sulla sicurezza cardiovascolare dei FANS + editoriale (*BMJ* 2011; 342: c7086, + c6618)

Esposizione intrauterina alla carbamazepina e rischio di malformazioni congenite + editoriale (*BMJ* 2010; 341: c6581, + c6582)