

a cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza Emilia-Romagna

L'attività del Centro regionale di farmacovigilanza è stata molto intensa anche nell'anno 2010, in particolare grazie alla Rete dei Responsabili aziendali di farmacovigilanza e dei numerosi operatori coinvolti nei Progetti finanziati da AIFA. Con un corso ai farmacisti al pubblico nelle sedi di Bologna, Imola, Piacenza, Forlì-Cesena e Rimini (8 edizioni nel 2010), il IV corso regionale e un corso sulla terminologia MedDRA, abbiamo inteso consolidare le conoscenze sulla sicurezza farmacologica e favorire la segnalazione di sospette reazioni avverse da farmaci e vaccini. Anche nel corso del 2010 si è verificato un consistente aumento delle segnalazioni e un significativo miglioramento della qualità del dato.

Cinque progetti multicentrici coinvolgeranno le Aziende sanitarie nel corso del 2011 e riguarderanno aree importanti di ricerca: la farmacovigilanza e l'appropriatezza nella popolazione anziana, pediatrica, nei PS e nei dipartimenti di oncoematologia, sulla base di specifici criteri stabiliti da AIFA. Tali progetti permetteranno di migliorare le nostre conoscenze sui farmaci e di incrementare ulteriormente le segnalazioni, nella prospettiva di un uso sempre più consapevole ed appropriato dei farmaci.



IN QUESTO NUMERO:

- Ritiro del sitaxentan a seguito di tre casi di grave danno epatico
- Dubbi sull'efficacia e sicurezza del bevacizumab nel carcinoma mammario
- Fibrati non raccomandati in prima linea
- Corticosteroidi per uso inalatorio: rischio di reazioni avverse psichiatriche e sistemiche
- Tiotropio: studi relativi alla sicurezza di Spiriva®
- Uso di dolasetron mesilato e comparsa di aritmie e torsioni di punta (Anzemet®)
- Raccomandazioni del Working Group pediatrico dell'AIFA in relazione all'esposizione in utero di antidepressivi
- Raccomandazioni del Working Group pediatrico dell' AIFA in relazione all'uso dei FANS nei bambini
- Un caso di anafilassi fatale dopo infusione di tocilizumab
- L'Agenzia europea dei medicinali (EMA) sta revisionando il profilo di sicurezza dei medicinali a base di somatropina
- L'EMA raccomanda un piano d'azione per affrontare la possibile presenza di endotossine nelle sacche di soluzione per dialisi peritoneale Baxter
- Aggiornamento sul rischio di aritmia da saquinavir: necessario ridurre la dose
- Gravi reazioni cutanee associate a lamotrigina

NEWSLETTER a cura del CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA - 4/2010 del 30 dicembre 2010

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 - esoricelli@regione.emilia-romagna.it

RITIRO DEL SITAXENTAN A SEGUITO DI TRE CASI DI GRAVE DANNO EPATICO AD ESITO FATALE

Il sitaxentan (Thelin) è un antagonista del recettore dell'endotelina autorizzato dalla European Medicine Agency (EMA) nel 2006 per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare.

Dopo aver condotto una revisione dei casi fatali associati a grave danno epatico, l'Azienda produttrice del sitaxentan (Pfizer) ha deciso volontariamente di ritirare il farmaco dal commercio, interrompendo anche tutti i trial clinici in quel momento in corso.

L'AIFA, nel recepire la comunicazione dell'EMA attraverso la nota informativa importante del 23-12-2010, raccomanda ai medici (1) di non prescrivere il farmaco a nuovi pazienti ma (2) di non sospendere il trattamento in soggetti già in terapia, raccomandando loro di consultare il prima possibile il proprio medico curante al fine di passare a trattamenti alternativi. Durante questo periodo di transizione, Thelin rimarrà disponibile sul mercato.

Per maggiori informazioni:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/12/news_detail_001161.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WCOb01ac058004d5c1&jsenabled=true

<http://www.agenziafarmaco.it/it/content/nota-informativa-importante-sul-medicinale-thelin-sitaxentan-sodium>

DUBBI SUL RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO DEL BEVACIZUMAB (AVASTIN) IN ASSOCIAZIONE AL DOCETAXEL NEL CARCINOMA MAMMARIO

Lo scorso 16 dicembre il Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) dell'EMA ha reso pubblici i risultati di una revisione sul rapporto rischio/beneficio del bevacizumab quando usato in associazione a paclitaxel o docetaxel nel trattamento del carcinoma mammario metastatico. Il CHMP ha concluso che i benefici continuano a superare i rischi solo per l'associazione bevacizumab/paclitaxel. Da un recente studio clinico è infatti emerso che il bevacizumab, quando associato al docetaxel, non è in grado né di prolungare la sopravvivenza dei soggetti trattati, né di rallentare la progressione della malattia. Il CHMP raccomanda di rivalutare attentamente il trattamento dei soggetti che assumono l'associazione bevacizumab/docetaxel. Nel frattempo, la Commissione Europea deciderà se limitare l'utilizzo dell'Avastin nel carcinoma della mammella alla sola associazione con paclitaxel.

Per maggiori informazioni:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/12/WC500099929.pdf

<http://www.agenziafarmaco.it/it/content/comunicato-stampa-em-sul-medicinale-avastin>

<http://www.saluter.it/documentazione/ptr>

FIBRATI NON RACCOMANDATI IN PRIMA LINEA

Il Comitato dell'Agenzia per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha concluso che il beneficio di quattro fibrati (bezafibrato, ciprofibrato, fenofibrato, gemfibrozil) continua a superare i rischi nel trattamento dei pazienti con iperlipidemia.

Si raccomanda tuttavia di non prescrivere tali medicinali come prima linea di trattamento, fatta eccezione per i casi di severa ipertrigliceridemia o per i pazienti che non possono assumere statine.

Per maggiori informazioni:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/10/news_detail_001135.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WCOb01ac058004d5c1&jsenabled=true

CORTICOSTEROIDI PER USO INALATORIO: RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE PSICHIATRICHE E SISTEMICHE

L'uso dei corticosteroidi è associato a reazioni avverse (ADR) sia di tipo psichiatrico/comportamentale (iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione e aggressività) che sistemico (sindrome di Cushing, soppressione surrenale, ritardo nella crescita in bambini e adolescenti, cataratta e glaucoma), che potrebbero verificarsi, seppur con una frequenza diversa, con tutte le formulazioni disponibili.

Nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nel Foglio Illustrativo (FI) delle formulazioni inalatorie di corticosteroidi, le ADR sistemiche sono correttamente descritte, mentre per le formulazioni intranasali è riportato solo un riferimento generale a tali rischi.

Per quanto riguarda le ADR psichiatriche, il Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) dell'EMA ha eseguito una revisione sui corticosteroidi somministrabili per via inalatoria o intranasale riscontrando un numero estremamente elevato di casi, soprattutto nei bambini. È stato inoltre osservato che i corticosteroidi intranasali sono associati ad un rischio più basso di ADR sistemiche rispetto ai corticosteroidi per via inalatoria essendo i dosaggi raccomandati di questi ultimi più bassi, la durata d'azione più breve, il trattamento stagionale,

l'assorbimento e la distribuzione inferiori.

Il PhVWPha concluso che, tenuto conto dei casi riportati, della plausibilità biologica degli effetti sistemici e della associazione nota tra uso dei corticosteroidi per via sistemica e ADR psichiatriche, è opportuno integrare il RCP delle diverse formulazioni di questi farmaci con uno specifico riferimento alle ADR psichiatriche, in particolare nei bambini. Inoltre, l'RCP dei corticosteroidi intranasali dovrà contenere esempi specifici di ADR sistemiche e psichiatriche, indicando che, pur con un'incidenza inferiore rispetto ai corticosteroidi somministrati per via orale, le ADR sistemiche possono comunque verificarsi se tali farmaci sono assunti a dosi elevate e per lunghi periodi. Inoltre, il RCP dovrà includere un avvertimento relativo al monitoraggio della crescita nei bambini (se il prodotto è autorizzato per questa fascia d'età) e riportare l'informazione sul ritardo di crescita evidenziato anche in bambini trattati con corticosteroidi per via intranasale.

Per maggiori informazioni:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/document_listing/document_listing_000198.jsp&murl=menus/about_us/about_us.jsp&mid=WCOb01ac0580033aa1

TIOTROPIO: STUDI RELATIVI ALLA SICUREZZA DI SPIRIVA RESPIMAT®

Il tiotropio è un agente antimuscarinico a lunga durata d'azione utilizzato per il trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). In Italia è commercializzato solo nella formulazione in polvere per inalazione da 18 mcg (Spiriva Handihaler®).

L'agenzia regolatoria del Regno Unito (MHRA) ha analizzato i risultati di recenti studi sulla sicurezza degli agenti anticolinergici inalatori riscontrando, per alcuni di essi, un aumento del rischio di mortalità per morte cardiovascolare, infarto del miocardio o ictus. Poiché dall'analisi sono emersi risultati contrastanti, in particolare riguardanti il tiotropio, l'MHRA raccomanda agli operatori sanitari di:

- prescrivere con cautela i medicinali contenenti tiotropio ai soggetti con disturbi del ritmo cardiaco;
- ricordare ai pazienti affetti da BPCO in trattamento con tiotropio di non superare la dose consigliata
- invitare i pazienti a segnalare le sospette ADR da tiotropio.

Per maggiori informazioni:

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/Drug->

USO DI DOLASETRON MESILATO E COMPARSA DI ARITMIE E TORSIONI DI PUNTA (ANZEMET®)

La Food and Drug Administration (FDA), a seguito della disponibilità di nuovi dati a riguardo, ha controindicato l'uso delle forme parenterali di dolasetron mesilato nella prevenzione di nausea e vomito in pazienti adulti e pediatrici che ricevono chemioterapia antitumorale. Da una recente analisi è infatti emerso un aumento del rischio di aritmie e torsioni di punta ad esito potenzialmente fatale, soprattutto nei pazienti con patologie cardiache sottostanti e disturbi della frequenza. Il dolasetron può infatti causare un prolungamento dose-dipendente degli intervalli QT, PR e QRS dell'elettrocardiogramma. L'FDA raccomanda quindi agli operatori sanitari di:

- correggere i livelli ematici di potassio e magnesio prima di somministrare il farmaco;
- evitare interazioni con altri farmaci noti per prolungare l'intervallo QT (es. verapamil) o QRS (es. flecainide o chinidina);
- sollecitare i pazienti a comunicare eventuali sintomi correlati quali tachicardia e respiro affannoso.

Per maggiori informazioni:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm237081.htm>

RACCOMANDAZIONI DEL WORKING GROUP PEDIATRICO DELL'AIFA SULL'ESPOSIZIONE IN UTERO A FARMACI ANTIDEPRESSIVI

Tramite la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) è stato segnalato un caso di sindrome da astinenza neonatale insorta nelle prime ore di vita in un bambino esposto in utero a paroxetina ed olanzapina per lo stato depressivo della madre. Alla nascita il neonato presentava cianosi, respiro assente, ipotono generalizzato, bradicardia e una crisi tonico-clonica generalizzata. Altri due casi di sindrome da astinenza neonatale presenti nella RNF si riferiscono a due gemelli nati alla 33esima settimana di gestazione nei quali erano presenti anche un'anomalia cardiovascolare congenita e dismorfismo della faccia.

Altre anomalie congenite, senza menzione di sindrome da astinenza, sono descritte a seguito delle somministrazioni di paroxetina (alcuni casi) e venlafaxina (1 caso).

Alcuni studi epidemiologici indicano un aumento nel rischio di malformazioni congenite, in particolare cardiovascolari, associati all'assunzione di paroxetina durante il primo trimestre di gravidanza. Il meccanismo è sconosciuto.

La paroxetina deve essere somministrata in gravidanza solo quando strettamente indicato. I neonati devono essere tenuti sotto osservazione se l'uso materno di paroxetina continua negli stadi più avanzati della gravidanza, in particolare nel terzo trimestre. Sintomi come ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperreflessia, tremore, nervosismo, irritabilità, letargia, pianto costante, sonnolenza e difficoltà nell'addormentamento potrebbero essere dovuti o agli effetti serotoninergici o ai sintomi da sospensione.

Nella maggior parte dei casi le complicanze iniziano al momento del parto o subito dopo (entro 24 ore).

Per maggiori informazioni:

<http://www.agenziafarmaco.it/it/content/raccomandazioni-del-working-group-pediaterico-dellaifa-su-paroxetina-ed-olanzapina>

RACCOMANDAZIONI DEL WORKING GROUP PEDIATRICO DELL'AIFA IN RELAZIONE ALL'USO DEI FANS NEI BAMBINI

A partire dal 2006 è stato rilevato un incremento di segnalazioni di ADR da antinfiammatori non steroidei (FANS) in età pediatrica, riguardanti in particolare il ketoprofene e l'ibuprofene. Il tasso di segnalazione per l'ibuprofene

(confezioni ad uso pediatrico) è aumentato dal 2005 ai primi 9 mesi del 2010, passando da 0,7 x 100.000 a 1,7 x 100.000 confezioni. Le reazioni segnalate per ibuprofene e ketoprofene sono quelle note per la classe dei FANS, con un coinvolgimento della cute al primo posto, seguito da reazioni dell'apparato gastrointestinale, tra le quali spiccano per frequenza le emorragiche. Inoltre, sono stati segnalati alcuni casi di compromissione renale. In molti dei casi segnalati l'uso di ibuprofene era stato di breve durata, spesso associato o alternato al paracetamolo, in presenza di uno stato di disidratazione dovuto a febbre e altre condizioni concomitanti come vomito e diarrea.

Alla luce di queste segnalazioni, il Working Group Pediatrico dell'AIFA raccomanda quanto segue:

- il paracetamolo e l'ibuprofene sono gli unici antipiretici raccomandati in età pediatrica;
- l'uso combinato o alternato di ibuprofene e paracetamolo non è raccomandato sulla base delle scarse evidenze disponibili riguardo la sicurezza e l'efficacia rispetto alla terapia con un singolo farmaco;
- l'ibuprofene non è raccomandato in bambini con varicella o in stato di disidratazione;
- è indispensabile prestare attenzione a possibili fattori concomitanti che possano incrementare il rischio di tossicità (trattamenti farmacologici, vomito, stato di disidratazione);
- è raccomandata cautela in casi di grave insufficienza epatica o renale o in soggetti con malnutrizione grave;
- non vi è alcuno studio pubblicato in letteratura che abbia dimostrato l'efficacia dei FANS nell'abbreviare la durata della sintomatologia in corso di infezioni delle vie respiratorie.

Pertanto il loro impiego, con un presunto obiettivo curativo antinfiammatorio, in corso di queste specifiche ed autolimitanti condizioni, è fortemente sconsigliato.

Per maggiori informazioni:

<http://www.agenziafarmaco.it/it/content/raccomandazioni-del-working-group-pediaterico-dellaifa-sull'uso-dei-fans>

L'EMA STA REVISIONANDO IL PROFILO DI SICUREZZA DEI MEDICINALI A BASE DI SOMATROPINA

L'EMA sta conducendo una revisione del profilo di sicurezza dei medicinali a base di somatropina autorizzati con procedura centralizzata o nazionale nell'Unione Europea. La revisione, iniziata in seguito ad informazioni ricevute dall'Agenzia regolatoria francese su uno studio epidemiologico a lungo termine condotto in pazienti pediatrici, esaminerà tutti i dati disponibili per la somatropina per rivalutarne il profilo beneficio/rischio.

I risultati dello studio suggeriscono un aumentato rischio di mortalità nei pazienti in terapia con somatropina rispetto alla popolazione generale, in particolare quando trattati con alte dosi (al di sopra di quelle raccomandate in scheda tecnica). Essendo disponibile Sulla base di questo unico studio osservazionale, non è possibile stimare con certezza il rischio di un trattamento con ormone della crescita ma si rendono necessari ulteriori studi al riguardo. L'EMA ricorda ai prescrittori di attenersi scrupolosamente alle indicazioni e ai dosaggi autorizzati.

Per maggiori informazioni:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/12/news_detail_001167.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

UN CASO DI ANAFILASSI FATALE DOPO INFUSIONE DI TOCILIZUMAB (RoActemra®)

È stato riferito un caso di anafilassi fatale in un paziente adulto affetto da artrite reumatoide che era stato trattato con infusione di tocilizumab (RoActemra®). La frequenza di reazioni anafilattiche (verificatesi in un totale di 6 pazienti su 3.778, 0,2%) è risultata di diverse volte maggiore con la dose di 4 mg/kg rispetto alla dose di 8 mg/kg. Si raccomanda agli operatori la sorveglianza dei segni di ipersensibilità o anafilassi in tutti i pazienti in trattamento con tocilizumab, sia durante che in seguito alla sua somministrazione. Nel caso si verifichi una reazione anafilattica durante il trattamento con tocilizumab, deve essere disponibile un trattamento appropriato per l'uso immediato e la somministrazione con tocilizumab deve essere sospesa in via definitiva.

Per maggiori informazioni:

<http://www.agenziafarmaco.it/it/content/nota-informativa-importante-su-roactemra%C2%AE-tocilizumab>

AGGIORNAMENTO SUL RISCHIO DI ARITMIA DA SAQUINAVIR: NECESSARIO RIDURRE LA DOSE

Da studi recenti è emerso che l'inibitore della proteasi saquinavir è associato ad effetti dose dipendenti sugli intervalli QT e PR e risulta quindi controindicato nei pazienti ad alto rischio di aritmia e in pazienti che utilizzano altri farmaci in grado di prolungare gli intervalli QT e PR (es. atazanavir, lopinavir e metadone), nonché farmaci inibitori del CYP 3A4 (omeprazolo, itraconazolo, nelfinavir, etc.) che potrebbero aumentarne i livelli plasmatici.

Si raccomanda agli operatori sanitari di effettuare un esame elettrocardiografico prima di iniziare la terapia e al terzo giorno successivo. Il farmaco non deve essere utilizzato nei pazienti con un intervallo QT > 450 millisecondi. Si chiede infine di suggerire ai pazienti di riportare ogni sintomo di aritmia quali palpitazioni, sincope e presincope. Nei pazienti naïve è necessario utilizzare una dose ridotta di saquinavir (500 mg più 100 mg di ritonavir, due volte/die) per la prima settimana di terapia. Non superare le dosi consigliate poiché gli effetti proaritmici aumentano all'aumentare dei livelli plasmatici.

Per maggiori informazioni:

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/Drug-SafetyUpdate/index.htm>

GRAVI REAZIONI CUTANEE DA LAMOTRIGINA

A seguito della segnalazione di reazioni avverse cutanee (Sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica) in soggetti che assumevano il farmaco antiepilettico lamotrigina, l'Agenzia regolatori australiana ha pubblicato una nota contenente le seguenti raccomandazioni:

- utilizzare un dosaggio inferiore se la lamotrigina è associata al valproato;
- in caso di comparsa di febbre o rash i pazienti devono contattare immediatamente il medico e interrompere la somministrazione al primo segno di rash.

Gravi reazioni avverse cutanee possono insorgere, generalmente nelle prime 8 settimane di terapia, in pazienti trattati con lamotrigina con una frequenza di 1 su 50-300 bambini e 1 su 1000 adulti e. È necessario evitare rapidi incrementi di dosaggio che potrebbero favorire reazioni avverse cutanee.

Per maggiori informazioni:

<http://www.tga.gov.au/adr/msu/msu1012.htm#Lamotrigine>

NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI DI AIFA: ULTIME NOVITÀ

Informazioni di sicurezza riguardanti il ritiro dal mercato mondiale del medicinale Thelin a seguito di segnalazioni di grave danno epatico.

Rischio di tromboembolismo venoso e arterioso nei pazienti trattati con lenalidomide in combinazione con desametasone.

Abbassamento dei valori soglia della conta piastrinica per romiplostin, indicato per il trattamento della Porpora Trombocitopenica per minimizzare il rischio di eventi trombotici/tromboembolici e raccomandazioni per l'utilizzo nei pazienti e insufficienza epatica.

Tinset 2.5% gocce orali sospensione (oxatomide): aggiornamento stampati per ridurre nei bambini il rischio di sovradosaggio.

Casi di osteonecrosi della mascella in pazienti oncologici trattati con bevacizumab o sunitinib, che avevano ricevuto precedentemente o contemporaneamente terapia endovenosa con bifosfonati. Il trattamento con bevacizumab o sunitinib può essere un fattore di rischio aggiuntivo per lo sviluppo di osteonecrosi della mascella.

Controindicazione all'uso nei bambini di età inferiore ai 2 anni per i principi attivi acetilcisteina, carbocisteina, ambroxolo, bromexina, sobrerolo, neltexina, erdoseina e telmestexina, contenuti in numerosi medicinali dispensabili senza obbligo di ricetta e avvertenza sul rischio di ostruzione bronchiale nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

In pazienti trattati con alte dosi di vigabatrin per spasmi infantili sono stati segnalati casi di risonanza magnetica cerebrale anormale ed disordini del movimento che comprendono distonia, discinesia, e ipertonìa.

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

DALLA LETTERATURA:

Azione regolatoria dell'FDA sul rosigitazione
NEJM 2010; 16:363; 1489-91

Fratture atipiche come potenziale complicanza della terapia a lungo termine con bifosfonati
JAMA 2010; 13:304; 1480-84

Estrogeni associati a progestinici e tumore alla mammella: incidenza e mortalità in donne post menopausa
JAMA. 2010; 15:304; 1684-1692