

# Pillole di sicurezza

INFORMAZIONI SUGLI EFFETTI AVVERSI DEI FARMACI DALLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

A CURA DEL CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA EMILIA ROMAGNA

Numero 1/2009 del 12 maggio 2009

*La farmacovigilanza sta assumendo negli ultimi anni via via un ruolo sempre più importante nel mondo della salute. La Regione Emilia Romagna, quarta per numero di segnalazioni nel panorama italiano nell'anno 2008, si è attivata con grande impegno per favorire il monitoraggio delle reazioni avverse da farmaci sia nella quantità delle segnalazioni, sia cercando di migliorare la qualità dei dati inviati.*

*Dopo due corsi regionali per i responsabili aziendali di farmacovigilanza, l'attivazione di numerosi progetti con le Aziende Sanitarie della Regione e il rapporto prezioso che si è instaurato con l'Università di Bologna, presentiamo un nuovo strumento per gli operatori della sanità, allo scopo di diffondere il più possibile la conoscenza sugli effetti avversi conseguenti all'utilizzo di farmaci. "Pillole di sicurezza" ricalca le principali indicazioni in materia di sicurezza presenti nei quattro bollettini internazionali, inglese, americano, canadese e australiano.*

*La cultura della farmacovigilanza, la corretta prescrizione dei farmaci, l'attenzione alle eventuali interazioni e la precoce diffusione dei segnali d'allarme possono concretamente contribuire alla sicurezza dei pazienti e alla migliore gestione del farmaco.*

## Dal sito inglese:

**Sospette reazioni avverse associate all'utilizzo di Exenatide riportano pancreatite emorragica e necrotizzante e insufficienza renale acuta e cronica.**

Alcuni di questi casi ebbero un esito fatale. In caso di diagnosi di pancreatite, exenatide deve essere sospeso in modo permanente. Sono pervenute segnalazioni di insufficienza renale acuta e peggioramento dell'insufficienza renale cronica. Exenatide non è indicato nei pazienti con grave insufficienza renale e malattia renale in fase avanzata.

Exenatide (Byetta), il primo incretino mimetico in terapia è un analogo del peptide glucagone che stimola il rilascio di insulina dalle cellule beta pancreatiche ed è dipendente dalla quota di glucosio

circolante. È indicato per il diabete mellito di tipo II in combinazione con metformina, (con o senza associazione con sulfaniluree) in pazienti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con le massime dosi possibili delle terapie orali. Exenatide non dovrebbe essere usato in pazienti con diabete di tipo I o per il trattamento della chetoacidosi diabetica. Non deve essere usato nei pazienti con diabete mellito di tipo II che necessitano di terapia a causa della distruzione delle cellule beta del pancreas.

## **Bifosfonati e fratture del femore:**

In pazienti trattati per un lungo periodo con acido alendronico sono state riportate fratture atipiche da sforzo della porzione prossimale del femore. I pazienti che hanno sviluppato fratture non devono essere trattati con bifosfonati a meno che i benefici superino i rischi. Non si può escludere la comparsa di eventi simili con gli altri bifosfonati.

## **Efalizumab: sospensione AIC**

A seguito della segnalazione di 3 casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) in pazienti psoriasici trattati con l'efalizumab, il Comitato per prodotti medicinali ad uso umano dell'EMA ha concluso che i benefici dell'efalizumab non superano più i rischi e che l'autorizzazione al commercio dovrebbe essere sospesa.

*(ndr, la sospensione del medicinale Raptiva, è stata oggetto di una Nota Informativa Importante dell'Agenzia Italiana del Farmaco, pubblicata sul sito internet in data 23 febbraio 2009)*

## **ADR in focus: leucoencefalopatia multifocale progressiva**

La PML è una infezione del SNC rara e spesso letale, caratterizzata dalla infiammazione e dal danno progressivo in diverse sedi della materia bianca cerebrale. La PML è causata da un tipo di poliomavirus umano, denominato JC -virus (John Cunningham virus). Tale virus è altamente diffuso nella popolazione, infatti il 70-90% dei soggetti adulti presenta anticorpi anti-virus. Esso rimane solitamente latente negli individui sani e causa la malattia solo in



soggetti immunocompromessi. La PML è stata studiata nei pazienti HIV positivi, nei quali l'incidenza di questa patologia è di circa il 5%. La PML si presenta anche in individui affetti da cancro e in coloro che siano stati sottoposti a trapianto di rene e di midollo osseo. I sintomi della PML sono caratterizzati da rapido deficit neurologico progressivo con modifiche comportamentali e cognitive, parestesie, disturbi visivi, anomalie della deambulazione, perdita della coordinazione degli arti e emiparesi.

Al gennaio 2009, l'Agenzia regolatoria inglese (MHRA) aveva ricevuto 19 segnalazioni di sospetta ADR riguardanti casi di PML, 3 dei quali ad esito letale. Nelle schede tecniche dei farmaci a base di rituximab, alemtuzumab, natalizumab, fludarabina, nelarabina, e micofenolato mofetile sono stati inseriti dei "warning" riguardanti la PML. Ad oggi, le evidenze a sostegno del nesso causale tra PML e ciclofosfamide ed epirubicina sono insufficienti, pertanto non viene menzionato nelle schede tecniche.

#### **Antiepilettici e rischio di reazioni avverse a carico delle ossa**

I dati disponibili suggeriscono che l'utilizzo cronico di carbamazepina, fenitoina, primidone e acido valproico è associato a diminuzione della densità minerale ossea che può portare a osteopenia, osteoporosi e aumento delle fratture in pazienti a rischio. Tali pazienti a rischio possono essere suddivisi nelle 3 categorie seguenti:

- pazienti sottoposti a prolungata immobilità;
- pazienti scarsamente esposti alla luce solare;
- pazienti con inadeguata assunzione di calcio dalla dieta.

Il meccanismo con cui questi farmaci agiscono a livello della densità ossea non è completamente noto. Alcune evidenze indicano che gli antiepilettici inducono il sistema del Citocromo P 450, il quale determina un aumento della *clearance* della Vitamina D, con iperparatiroidismo secondario, aumento del turnover osseo e riduzione della densità minerale ossea. Per quanto riguarda l'acido valproico, che non induce il Citocromo P 450, il meccanismo non è conosciuto.

Per i pazienti ad alto rischio ed esposti all'uso cronico di questi farmaci si deve consigliare una integrazione a base di Vitamina D.

Per maggiori dettagli si rimanda ai numeri del 4 marzo e del 1 aprile 2009:  
<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/index.htm>

#### **Dal sito americano:**

**Vareniclina e bupropione, utilizzati nella disassuefazione da fumo, associati a gravi sintomi neuropsichiatrici e ideazione suicidaria**

Un'analisi del sistema di farmacovigilanza americano riporta casi specifici di pensiero e comportamento suicidi, associati all'uso di vareniclina e bupropione.

I casi di ideazione e comportamento suicidi erano conseguenti all'utilizzo dei due farmaci. Per entrambi i farmaci furono riportati casi tra pazienti con o senza storia di disturbi psichiatrici. I prescrittori dovrebbero monitorare i pazienti trattati con questi farmaci per i sintomi neuropsichiatrici (disturbi del comportamento, agitazione, depressione dell'umore, pensiero e comportamento suicida).

#### **Atomoxetina (Strattera) associata alla comparsa di gravi epatopatie**

Nel 2004 la scheda tecnica di Strattera fu aggiornata con l'inclusione di informazioni circa i gravi danni epatici. Dal gennaio 2005 a marzo 2008, sei casi di gravi danni epatici furono riportati all'FDA. Nessuno di questi pazienti fu sottoposto al trapianto di fegato. Uno dei pazienti ebbe un esito letale sebbene non sia chiara la correlazione tra l'utilizzo di atomoxetina ed l'evento.

I pazienti e gli operatori dovrebbero essere consapevoli dei segni e dei sintomi del danno epatico durante il trattamento con atomoxetina.

L'atomoxetina dovrebbe essere sospesa e non riassunta in caso di epatotossicità, alterazione dei test di laboratorio e ittero.

#### **Inibitori del Tumor Necrosis Factor e rischio di infezioni fungine sistemiche**

Gli anti-TNF-alfa (infliximab, etanercept, adalimumab) potrebbero causare istoplasmosi e infezioni fungine sistemiche. Queste infezioni non sono facilmente riconoscibili e ciò può portare a ritardare i trattamenti o anche, in alcuni casi, portare a decessi. L'FDA americano ha chiesto di evidenziare tali rischi nelle schede tecniche e nei RCP dei prodotti.

Per maggiori dettagli si rimanda a:  
[http://www.fda.gov/cder/dsn/2009\\_v2\\_no1/DSN\\_Vol2Num1.pdf](http://www.fda.gov/cder/dsn/2009_v2_no1/DSN_Vol2Num1.pdf)

#### **Dal sito canadese:**

#### **Infusione di anestetici locali per mezzo di pompe analgesiche postoperatorie e condrolisi articolare**

Le pompe d'infusione sono dei dispositivi concepiti per la somministrazione continua di quantità controllate di farmaci. Permettono l'infusione di anestetici locali direttamente nei siti operatori per il trattamento del dolore post operatorio. Si utilizza una soluzione di bupivacaina e adrenalina. A luglio 2008, l'Agenzia sanitaria canadese, ha ricevuto 8 segnalazioni di condrolisi articolare a seguito (da 1 mese a 1 anno dall'intervento) della chirurgia della spalla e si sospetta la correlazione con l'utilizzo delle pompe d'infusione. La condrolisi è una degenerazione progressiva della cartilagine la cui causa è tuttora



ignota. Tale patologia genera un restringimento dell'interlinea articolare che provoca dolore e perdita del movimento. Si tratta di uno stato invalidante che può richiedere trattamento con farmaci o interventi chirurgici.

È comunque difficile stabilire l'associazione tra le pompe infusionali e la condrolisi, anche a causa del tempo che intercorre tra l'intervento e la reazione e per via dei numerosi prodotti utilizzati in concomitanza, quali cemento osseo, violetto di genziana, clorexidina e dei dispositivi di radiofrequenza.

#### **Fitoterapia ed effetti indesiderati: la propoli**

La propoli è una resina naturale, disponibile sia in monoterapia che in associazione con altri fitoterapici. È utilizzata per alleviare affezioni respiratorie, infiammazioni e infezioni batteriche, fungine e virali. In applicazione topica si utilizza per le lesioni buccali e cutanee.

Nel 2005, il bollettino canadese riportava reazioni allergiche e irritazione di pelle e mucose. Si sospettava che tali reazioni dipendessero da prodotti derivati dalle api.

L'agenzia sanitaria canadese ha ricevuto una dichiarazione riguardante un bambino di tre anni, affetto da malattia celiaca, che ha manifestato un'insufficienza renale acuta apparsa mentre assumeva propoli in formulazione omeopatica, 2 o 3 volte la settimana come profilassi. Dopo 4 mesi di utilizzo della propoli, il bambino manifestava alti livelli di creatinina, 84 mol/L (valori di riferimento: <53 mol/L). Una volta sospesa la propoli, i livelli di creatinina tornarono normali.

#### **Fitoterapia ed effetti indesiderati: la valeriana**

I prodotti vegetali possono essere associati a rischi potenziali per la salute, sia per effetti indesiderati, sia per interazioni con farmaci, altri fitoterapici o alimenti. L'utilizzo di valeriana, come sedativo o per indurre il sonno, è stato associato a disturbi psichiatrici quali allucinazioni, incubi, delirio e disturbi del pensiero. Sono state inoltre segnalate reazioni allergiche e complicanze cardiache a seguito della sospensione dell'utilizzo. Sono state segnalate reazioni avverse a carico dell'apparato gastrointestinale: diarrea, vomito, nausea, e aumento degli enzimi epatici.

Per maggiori dettagli si rimanda a: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/carn-bcei\\_v19n1-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/carn-bcei_v19n1-eng.pdf)

#### **Dal sito australiano:**

#### **Reazioni avverse con preparati a base di tossina botulinica A (Botox)**

La tossina botulinica di tipo A è una neurotossina approvata per il trattamento dello strabismo, del blefarospasmo, dello spasmo emifacciale, della distonia cervicale e nel trattamento della spasticità muscolare degli arti superiori ed inferiori causata da ictus. È indicata inoltre nel trattamento della deformità da piede equino causata da spasticità in pazienti pediatrici, di due anni di età o più, affetti da paralisi cerebrale.

L'FDA e l'Agenzia sanitaria canadese hanno ricevuto segnalazioni di ADR gravi quali depressione respiratoria e morte conseguente all'utilizzo di tossina botulinica. Le reazioni sono tipiche del botulismo, qualora la tossina si diffonda nel corpo a partire dal sito di iniezione. I casi ad esito letale si sono manifestati sia nella popolazione adulta sia nei bambini.

#### **Inibitori della pompa protonica e possibile rischio di fratture**

Gli inibitori della pompa protonica (PPI), omeprazolo, pantoprazolo, lansoprazolo, esomeprazolo, rabeprazolo sono stati associati a un incremento del rischio di fratture. Il meccanismo biologico di questa possibile associazione è sconosciuto. Tuttavia, l'assorbimento del calcio alimentare è dipendente dal basso pH a livello gastrico, mentre i PPI sono potenti inibitori della secrezione acida dalle cellule parietali. L'effetto sulla densità ossea a lungo termine è sconosciuto ed è possibile che altri fattori contribuiscano all'incremento osservato del rischio di fratture.

Studi osservazionali condotti in Canada e negli Stati Uniti hanno individuato un aumento del rischio di fratture in soggetti trattati con questi farmaci per più di un anno. In considerazione dell'ampia diffusione di questi farmaci, si suggerisce di prescrivere la più bassa dose possibile e rivalutare periodicamente i singoli casi per verificarne l'effettiva necessità del mantenimento della terapia.

Per maggiori dettagli si rimanda a: <http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0902.pdf>

#### **BOX 1 - FARMACI A MONITORAGGIO INTENSIVO: XII AGGIORNAMENTO**

**Accedendo al sito internet dell'Agenzia Italiana del Farmaco, è possibile scaricare il nuovo aggiornamento dell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo. Si ricorda che per questi farmaci è necessario segnalare tutte le sospette reazioni avverse, gravi e non gravi, note e inattese.**



**BOX 2 - 17 e 18 NOVEMBRE 2009: III CORSO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA ORGANIZZATO DAL CENTRO REGIONALE DI FV**

Un nuovo evento formativo in materia di farmacovigilanza è previsto per il prossimo autunno, a Bologna. Il corso vedrà la presenza attiva dei Responsabili Aziendali di Farmacovigilanza, per il confronto, tra l'altro, sui numerosi progetti di farmacovigilanza in corso.

<b>LINK UTILI PER LE NEWS IN MATERIA DI FARMACOVIGILANZA</b>		
<b>Rivista</b>	<b>Origine</b>	<b>Sito web</b>
EMA	Europa	<a href="http://www.emea.europa.eu/htms/human/drugalert/drugalert.htm">http://www.emea.europa.eu/htms/human/drugalert/drugalert.htm</a>
Aifa	Italia	<a href="http://www.agenziafarmaco.it/REGISTRAZIONE_FARMACO/noteinformative2009-1.html">http://www.agenziafarmaco.it/REGISTRAZIONE_FARMACO/noteinformative2009-1.html</a>
Reazioni	Italiano	<a href="http://www.agenziafarmaco.it/attivitaeditoriale">www.agenziafarmaco.it/attivitaeditoriale</a>
Drug Safety Update	Inglese	<a href="http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/index.htm">http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/index.htm</a>
Canadian Adverse Reaction Newsletter	Canadese	<a href="http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/index-eng.php">http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/index-eng.php</a>
Adrac	Australiano	<a href="http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0902.pdf">http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0902.pdf</a>
Drug Safety Newsletter	USA, FDA	<a href="http://www.fda.gov/cder/dsn/default.htm">http://www.fda.gov/cder/dsn/default.htm</a>
Focus Farmacovigilanza	Sito <a href="http://www.farmacovigilanza.org">farmacovigilanza.org</a>	<a href="http://www.farmacovigilanza.org/focus/">http://www.farmacovigilanza.org/focus/</a>
Selezione letteratura	Sito CREVIF, Università Bologna	<a href="http://www.crevif.it/letteratura/index.htm">http://www.crevif.it/letteratura/index.htm</a>

**BOX 3 - News dalla letteratura**

- 1) Uno studio di coorte sulle reazioni avverse da farmaci tocolitici (BMJ 2009;338:b744 + 727-728)
- 2) Errori nella somministrazione di farmaci parenterali nei reparti di terapia intensiva (BMJ 2009;338:b814)
- 3) Rischio di esiti avversi (morte o riospedalizzazione) con l'uso concomitante di clopidogrel e PPI (JAMA 2009;301:937-944)
- 4) Inibitori della 5- $\alpha$ -riduttasi e rischio di fratture dell'anca (JAMA 2009;301:935)
- 5) Allucinazioni e altre ADR psichiatriche causate dai farmaci impiegati per il trattamento dell'ADHD (Pediatrics 2009;123:611-616)

Redazione a cura di:

Servizio Politico del Farmaco- Direzione Sanità e Politiche Sociali- Regione Emilia Romagna, Via Aldo Moro, 21 Bologna  
CREVIF, Dipartimento di Farmacologia, Università di Bologna, Via Irnerio, 48 Bologna  
Comitato di redazione: Daniela Carati, Nicola Montanaro, Domenico Motola, Elisa Sangiorgi  
[dcarati@regione.emilia-romagna.it](mailto:dcarati@regione.emilia-romagna.it)

