

# Pillole di sicurezza

INFORMAZIONI SUGLI EFFETTI AVVERSI DEI FARMACI DALLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

A CURA DEL CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA EMILIA ROMAGNA

Numero 2/2009 del 15 settembre 2009

*La farmacovigilanza deve essere considerata una materia trasversale poiché la sicurezza relativa all'utilizzo dei farmaci è interesse di ogni operatore sanitario. In questo secondo bollettino regionale abbiamo affrontato temi di grande attualità. Il nostro auspicio è che queste pillole favoriscano un utilizzo sempre più consapevole dei medicinali e che gli operatori di farmacovigilanza diventino il punto di riferimento per la valutazione e il corretto utilizzo dei farmaci. Gli articoli sono estrapolati e tradotti da alcuni siti delle agenzie regolatorie anglosassoni. Saranno indicati di volta in volta le differenze rispetto alla situazione italiana.*

## Dal sito inglese:

### **Informazioni di sicurezza su oseltamivir (Tamiflu) and zanamivir (Relenza) per l'influenza A/H1N1**

La presenza di un nuovo virus influenzale che assume carattere pandemico rappresenta un problema significativo per il sistema sanitario. L'utilizzo dei farmaci e dei vaccini antinfluenzali era limitato prima della diffusione della nuova influenza A/H1N1, ma si può prevedere che la diffusione su larga scala riveli effetti avversi rari e sconosciuti, che è utile segnalare e condividere.

Oseltamivir e zanamivir sono entrambi inibitori della neuraminidasi. Agiscono inibendo la diffusione del virus nelle cellule non infettate e prevenendo il rilascio di particelle virali dalle cellule infettate. Oseltamivir è somministrato per via orale, zanamivir per via inalatoria.

Gli effetti collaterali più comuni dell'oseltamivir sono nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e cefalea. La scheda tecnica riporta anche casi di disturbi neuropsichiatrici quali convulsioni e delirio. La frequenza di questi eventi si riduce assumendo il farmaco a stomaco pieno. Gli effetti avversi di zanamivir sono rari, ma possono includere reazioni allergiche quali edema del volto, della gola e della bocca, rash cutanei, orticaria, broncospasmo. Nei pazienti con asma o BPCO sono stati osservati gravi effetti respiratori come broncospasmo acuto e insufficienza respiratoria.

La prescrizione dello zanamivir ai pazienti asmatici o con BPCO dovrebbe essere evitata. Se il medico ritiene comunque appropriato l'uso del farmaco, è necessario che informi il paziente del rischio di broncospasmo, da trattare immediatamente con un broncodilatatore ad azione rapida.

Si ritiene comunque necessario segnalare tutti gli effetti avversi da farmaci antivirali e da vaccini influenzali.

### **Interazioni tra clopidogrel (Plavix) e inibitori di pompa protonica (PPI).**

Il clopidogrel, indicato per la prevenzione degli eventi tromboembolici, in pazienti con pregresso infarto del miocardio o ictus cerebrale, può causare sintomi gastrointestinali ed è frequentemente prescritto con un PPI. Il CMHP dell'EMA ha preso in esame questa interazione e quindi concluso che i dati supportavano una interazione clinicamente significativa, che rende il clopidogrel meno efficace se somministrato in associazione con un PPI. L'utilizzo concomitante di altri farmaci in grado di inibire CYP2C19 dovrebbe essere evitato.

L'efficacia del clopidogrel è diminuita in pazienti con un polimorfismo dell'allele del CYP 2C19, che provoca una riduzione dell'attività enzimatica.

È dunque necessario evitare l'utilizzo concomitante di PPI con clopidogrel a meno che non sia considerato essenziale. In ogni caso tale associazione deve essere rivalutata ad ogni controllo.

### **Abacavir e rischio di infarto del miocardio**

L'abacavir è un inibitore della trascrittasi inversa indicato nell'uso combinato della terapia antiretrovirale per il trattamento delle infezioni da HIV.

L'abacavir è presente nelle specialità medicinali Ziagen, Kivexa e Trizivir.

Lo studio osservazionale DAD (Data collection on Adverse events of anti-HIV Drugs), che ha coinvolto più di 33000 pazienti con HIV, che ricevevano terapie antiretrovirali combinate, ha suggerito un possibile incremento di rischio di infarto del miocardio in pazienti che ricevevano abacavir.

I medicinali contenenti abacavir dovrebbero essere usati secondo le linee guida e con cautela nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolari. Il medico, nel prescrivere tali medicinali, dovrebbe attivarsi al fine di minimizzare tutti i fattori di rischio modificabili quali fumo di sigaretta, ipertensione, iperlipidemia e diabete.

### **Uso di beta-agonisti a lunga durata d'azione nella broncopneumopatia cronico ostruttiva.**

I benefici generali dei beta agonisti sia in monoterapia, sia in associazione con corticosteroidi,

Newsletter a cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza

2/2009 del 15 settembre 2009

Redazione a cura di:

Servizio Politico del Farmaco - Direzione Sanità e Politiche Sociali - Regione Emilia Romagna, Via Aldo Moro, 21 Bologna

CRoVIF, 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



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA



nel trattamento della broncopneumopatia cronico ostruttiva continuano a superare i rischi. Tuttavia, è fondamentale che non si utilizzino i corticosteroidi da soli a causa dell'incremento di rischio di polmonite. Si raccomanda l'utilizzo di un beta-agonista a lunga durata d'azione (LABA), in particolare salmeterolo e formoterolo, come primo trattamento, sin dal momento della diagnosi. In tutti i *trial* si è comunque verificato che la terapia combinata era più soddisfacente della monoterapia.

#### **Rischio di angioedema e disfunzione renale con l'utilizzo di Aliskiren (Rasilez)**

L'aliskiren è un nuovo farmaco che agisce inibendo la renina ed è utilizzato nel trattamento dell'ipertensione arteriosa. L'angioedema costituisce un raro ma serio effetto avverso, caratterizzato da gonfiore del volto o della gola e occasionalmente delle mani. Può svilupparsi rapidamente ed essere molto pericoloso poiché può portare all'ostruzione delle vie aeree.

Sono stati riportati casi di insufficienza renale acuta in pazienti con fattori di rischio per disfunzioni renali (ipovolemia, cardiopatie, epatopatie o nefropatie). Esiste inoltre un incremento di insufficienza renale nel trattamento con aliskiren di pazienti con stenosi dell'arteria renale.

I FANS possono ridurre l'effetto antiipertensivo dell'aliskiren. Nei pazienti con compromissione della funzione renale, la somministrazione concomitante di aliskiren e dei FANS può causare un'ulteriore deterioramento della funzione renale, con possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile alla sospensione del trattamento.

Si raccomanda di non utilizzare aliskiren in pazienti che abbiano già manifestato episodi di angioedema precedentemente e di informare i pazienti di sospendere immediatamente l'aliskiren qualora si presentassero i sintomi dell'angioedema.

Si consiglia particolare cautela nell'utilizzo di aliskiren in pazienti con stenosi dell'arteria renale o condizioni predisponenti alle disfunzioni renali.

#### **Rischio di tromboembolismo venoso con antipsicotici**

Una possibile relazione tra uso di antipsicotici ed eventi tromboembolici s'ipotizzò già con l'introduzione delle prime fenotiazine. Alcuni effetti avversi tipici degli antipsicotici sono fattori di rischio conosciuti per gli eventi tromboembolici e non è possibile escludere un'associazione indiretta.

Attualmente non ci sono dati sufficienti per determinare differenze di rischio tra antipsicotici tipici e atipici. Si consiglia di identificare prima e durante il trattamento con antipsicotici tutti i possibili fattori di rischio per gli eventi tromboembolici.

#### **Ketoprofene per uso topico e rischio di reazioni di fotosensibilità**

Il ketoprofene per uso topico causa reazioni di fotosensibilità e dovrebbe essere evitata l'esposizione diretta alla luce del sole, ai raggi ultravioletti e alle

lampade solari. Nel caso si manifestino tali reazioni, è necessario sospendere l'uso del farmaco.

I gel a base di ketoprofene sono indicati per il sollievo dal dolore, dall'infiammazione e per la rigidità muscolare causata da artriti non gravi e danni da sport.

#### **Erlotinib (Tarceva): nuove informazioni di sicurezza**

L'erlotinib è utilizzato nei pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule e nei pazienti con tumore pancreatico metastatico, in combinazione con la gemcitabina.

Sono stati riportati casi di perforazione gastrointestinale. In particolare sono a rischio i pazienti che assumono in concomitanza farmaci antiangiogenetici, corticosteroidi, FANS o taxani o con storia di ulcera peptica o malattia diverticolare. L'erlotinib dovrebbe essere sospeso in modo permanente nei pazienti che sviluppano perforazione gastrointestinale.

Sono stati riportati casi di dermatite esfoliativa, caratterizzata da bolle e vescicole e rari casi di sindrome di Steven-Johnson o necrolisi epidermica tossica, alcuni dei quali fatali. L'erlotinib dovrebbe essere sospeso immediatamente nel caso in cui il paziente dovesse sviluppare bolle, vesciche o dermatite esfoliativa.

Casi molto rari di perforazione corneale sono stati riportati durante l'uso. Altri disordini oculari che si sono manifestati sono stati: crescita anormale delle ciglia, cheratoconguntivite secca e cheratite. È necessario sospendere l'uso del farmaco nel caso in cui si manifestino questi effetti collaterali.

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

#### **Montelukast (Singulair): ideazione suicidaria e altre reazioni avverse psichiatriche**

Il montelukast sodico, antagonista dei recettori leucotrienici, indicato per la profilassi e il trattamento cronico dell'asma in pazienti di età superiore ai due anni, ha ottenuto in Canada l'autorizzazione all'immissione in commercio nel 1997. È inoltre indicato per la rinite allergica stagionale in pazienti di 15 anni se altri trattamenti non sono efficaci o non tollerati. Da settembre 2007 a luglio 2008 la scheda tecnica è stata aggiornata con l'inclusione dei seguenti effetti avversi: ansia, depressione e ideazione suicidaria. Nel marzo 2008 un'inchiesta della FDA ha valutato la possibile associazione tra montelukast e l'ideazione suicidaria. Dalla commercializzazione del farmaco, Health Canada ha ricevuto 13 ADR relative all'ideazione suicidaria probabilmente associata all'uso di montelukast, 8 delle quali, riducendo la dose o sospendendo il farmaco, portavano a un miglioramento delle condizioni. In un caso, la reazione si ripresentava alla risomministrazione. Altre 29 ADR riguardavano casi di depressione, psicosi, ostilità.

La monografia del farmaco informa i pazienti che, in caso di pensieri suicidi, il farmaco deve essere



immediatamente sospeso ed è necessario contattare un farmacista o un medico.

#### **Iniezioni intravitreali di triamcinolone acetonide e gravi effetti avversi oculari**

Il triamcinolone acetonide è un corticosteroide sintetico utilizzato principalmente per la sua attività antinfiammatoria e indicato nelle dermatiti, nell'artrite reumatoide e in altri disordini del tessuto connettivo. Tale prodotto non è autorizzato per via intravitreale, ma ne è stato riportato l'utilizzo nell'edema maculare diabetico e nella neovascolarizzazione coroideale secondaria alla degenerazione maculare senile. I corticosteroidi per via oftalmica, orale o endovenosa sono stati sovente associati a reazioni avverse oculari. Iniezioni locali di steroidi, anche in zone distanti dall'occhio, sono state associate a complicanze oculari quali glaucoma, cataratta e embolia retinale e coroideale. Sono state riportate numerose reazioni avverse con l'utilizzo del triamcinolone acetonide, quali, immediatamente dopo l'iniezione, distacco retinico ed emorragia vitreale. Reazioni tardive hanno comportato la progressione della cataratta, glaucoma indotto da steroidi ed endoftalmite. Il triamcinolone è caratterizzato da una lunga durata d'azione, basse concentrazioni sono state rinvenute nell'umore acqueo a distanza di un anno e mezzo dall'iniezione intravitreale. Sono stati inoltre riportati casi di incremento della pressione oculare a seguito di iniezione. I pazienti con storia di glaucoma ad angolo aperto sono ad alto rischio di aumento della pressione oculare. Sono state riportate numerose reazioni avverse a seguito di iniezione di triamcinolone intravitreale quali aumento della pressione oculare (che ha richiesto un trattamento contro il glaucoma), cataratta, endoftalmite e temporanea occlusione dell'arteria retinica.

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

#### **Edema maculare retinico associato ai farmaci: latanoprost e rosigitazione**

L'edema maculare causa visione distorta o offuscata a causa del rigonfiamento della macula. Tale condizione è assai frequentemente associata a condizioni quali chirurgia della cataratta, degenerazione maculare senile e raramente alla tossicità derivante da farmaci. L'edema maculare cronico può portare al danneggiamento dei fotorecettori con perdita permanente della visione centrale.

A tutt'oggi sono pervenute 25 ADR relative a edema maculare. I farmaci maggiormente coinvolti erano il latanoprost (7 casi), il rosigitazione (9 casi), FANS (3 casi) e bifosfonati (1 caso).

Il latanoprost è un analogo della prostaglandina F<sub>2α</sub> utilizzato in gocce oculari per il trattamento del glaucoma ad angolo aperto o nell'ipertensione oculare, sia in monoterapia, sia in combinazione con il timololo. Agisce incrementando il flusso uveosclerale dell'umore acqueo. Non pare che abbia particolari effetti sistemici.

L'edema maculare è riportato in scheda tecnica come potenziale effetto avverso, ma sono più a rischio, ad esempio, i pazienti affetti da retinopatia diabetica. L'associazione tra il rosigitazione e l'edema maculare è nota, presente nella scheda tecnica di Avandia, e vi è un'evidenza di remissione alla sospensione.

#### **Inibitori del TNF e lupus eritematoso**

Il lupus eritematoso sistemico (SLE) è considerato indotto dai farmaci (DILE) se, in relazione a un farmaco sospetto, sono presenti entrambe le seguenti condizioni:

1. gli anticorpi idiopatici erano assenti all'inizio del trattamento
2. il ricovero si rende necessario entro un anno dalla sospensione del trattamento.

Clinicamente, il lupus eritematoso indotto dai farmaci sembra essere meno severo del lupus idiopatico: artralgia, mialgia e rash sono predominanti, mentre il coinvolgimento renale o neurologico è raro.

Gli inibitori del tumor necrosis factor (adalimumab, infliximab, etanercept) sono potenti immunosoppressori indicati per le patologie: artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante e morbo di Crohn.

La diminuzione dei livelli di TNF causata da questi farmaci può indurre un DILE. Nel caso in cui si sospetti un DILE, è opportuno effettuare un dosaggio di anticorpi antinucleari e di DNA e di anticorpi anti DNA a doppia catena. Se il paziente manifesta sintomi simili al lupus ed è positivo agli anticorpi dovrà interrompere il trattamento con gli anti TNF alfa.

#### **Dal sito statunitense:**

#### **Acido zoledronico (Aclasta, Zometa) per l'osteoporosi: perdita di funzionalità renale e insufficienza renale acuta**

L'acido zoledronico è un bifosfonato somministrato annualmente con infusione endovenosa per il trattamento dell'osteoporosi negli uomini e nelle donne postmenopausa, nella malattia ossea di Paget e nella prevenzione dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi. L'acido zoledronico è indicato inoltre nel trattamento dell'ipercalcemia da tumori, mieloma multiplo e nei pazienti con metastasi ossee.

Tale farmaco agisce inibendo il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti, riducendo il rischio di fratture.

Il sistema di farmacovigilanza dell'FDA (AERS) ha ricevuto 24 segnalazioni di casi di insufficienza renale e alcuni casi di blocco renale acuto associati all'uso di acido zoledronico.

Tale medicinale non è indicato per i pazienti con grave insufficienza renale.

I medici dovrebbero monitorare la creatinina serica in pazienti con compromissione renale preesistente o altri fattori di rischio quali utilizzo di farmaci nefrotossici, terapia diuretica, disidratazione severa prima e dopo ogni infusione.



## Dal periodico The Medical Letter

### **Epatotossicità del paracetamolo negli alcoolisti**

La FDA e i media hanno sollevato preoccupazioni circa la sicurezza del paracetamolo in merito al rischio di epatotossicità. Alle dosi terapeutiche normalmente impiegate (325 mg, 650 mg, 1000 mg), il metabolismo di tale farmaco avviene mediante la coniugazione con il glutatone e non presenta particolari effetti collaterali. A dosi elevate, prevale l'ossidazione del farmaco, che porta alla formazione di un metabolita epatotossico, la N-acetil-p-benzochinoneimina, che

può causare anche necrosi epatica. Un elevato consumo di alcool può abbassare la soglia del danno epatico indotto da paracetamolo, poiché si verifica un'induzione degli enzimi che ossidano il farmaco e una deplezione delle riserve di glutatone. Sono stati segnalati gravi danni epatici in alcoolisti che affermavano di aver assunto dosi inferiori a 4g/die. È quindi fondamentale fare attenzione qualora si utilizzino, nei consumatori di alcool, prodotti a base di paracetamolo o prodotti di associazione, che possono portare a un sovradosaggio accidentale.

#### **BOX 1**

**NUOVO NUMERO DI REAZIONI NEL SITO DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO** È possibile scaricare gratuitamente sul sito dell'AIFA il numero 13 del periodico "Reazioni".

#### **BOX 2**

**III CORSO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA ORGANIZZATO DAL CENTRO REGIONALE DI FV**  
**17, 18 e 19 NOVEMBRE 2009 presso la sede regionale**

Due giornate dedicate alla farmacovigilanza in Emilia Romagna e una alla dispositivo vigilanza, per valutare lo stato dell'arte e le strategie per migliorare ulteriormente la qualità e il numero delle segnalazioni.

#### **BOX 3**

**Report di farmacovigilanza 2008**

Sui siti web Saluter e CReVIF è possibile scaricare il report di farmacovigilanza del 2008

#### **BOX 4**

##### **LINK UTILI PER LE NEWS IN MATERIA DI FARMACOVIGILANZA**

Rivista	Origine	Sito web
EMEA	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/attivitaaeditoriale">www.agenziafarmaco.it/attivitaaeditoriale</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://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 5**

##### **News dalla letteratura**

- 1) Suzuki Y., Watanabe J., Fukui N., Ozdemir V., and Someya T., "Hypoglycaemia induced by second generation antipsychotic agents in schizophrenic non-diabetic patients" *BMJ* 2009;338:1792
- 2) Matok I., Gorodischer R., Koren G., "The Safety of Metoclopramide Use in the First Trimester of Pregnancy" *N Engl J Med* 2009;360:2528-35
- 3) Sainz M., García del Pozo J., Martín Arias L., Carvajal A. "Strontium ranelate may cause alopecia" *BMJ* 2009;338:1494
- 4) Bohlius J., Schmidlin K., Brillant C. "Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials" *The Lancet*, 2009;373: 1532 - 1542
- 5) Bell C.M., Hatch W.V., Fischer H.D. "Association Between Tamsulosin and Serious Ophthalmic Adverse Events in Older Men Following Cataract Surgery" *JAMA* 2009; 301: 1991 - 1996
- 6) Herzig S.J., Howell L.H., Marcantonio E.R. "Acid-Suppressive Medication Use and the Risk for Hospital-Acquired Pneumonia", *JAMA* 2009; 301: 2120 - 2128

#### **BOX 6**

**È in preparazione un numero speciale di "Pillole di Sicurezza", interamente dedicato al trattamento e alla prevenzione dell'influenza A/H1N1**

Newsletter a cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza

2/2009 del 15 settembre 2009

Redazione a cura di:

Servizio Politica del Farmaco - Direzione Sanità e Politiche Sociali - Regione Emilia Romagna, Via Aldo Moro, 21 Bologna

CReVIF, Dipartimento di Farmacologia, Università di Bologna, Via Imerio, 48 Bologna

Comitato di redazione: Daniela Carati, Nicola Montanaro, Domenico Motola, Elisa Sangiorgi

[dcarati@regione.emilia-romagna.it](mailto:dcarati@regione.emilia-romagna.it)



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

