

PILLOLE DI SICUREZZA

Newsletter a cura del Centro di Farmacovigilanza
della Regione Emilia-Romagna

Numero 1 e 2/2012

Il 2012 è un anno importante per la farmacovigilanza. La nuova Direttiva Europea, in procinto d'essere recepita nel nostro Paese, apporterà numerosi cambiamenti, a partire dalla definizione di reazione avversa. Infatti, rientreranno nell'ambito della farmacovigilanza anche gli abusi terapeutici, gli errori terapeutici, gli avvelenamenti e gli usi impropri. L'impegno dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel diffondere alle Regioni le principali novità e nel procedere al recepimento della nuova direttiva in materia, previsto per luglio 2012, comporta la necessità di trasferire al più presto i contenuti della nuova normativa a tutti gli operatori sanitari. I Responsabili Aziendali costituiscono i nodi della Rete e saranno coinvolti a pieno titolo nelle future attività. Sono già in cantiere diversi corsi organizzati dal Centro Regionale di Farmacovigilanza e si prevede un interessamento diretto dei farmacisti che operano nei punti di erogazione diretta delle Aziende Sanitarie, dei farmacisti presenti nelle parafarmacie e degli operatori dei Servizi Vaccinali. La farmacovigilanza si conferma ulteriormente come attività fondamentale per fare emergere nuovi segnali di sicurezza e nella valutazione del bilancio beneficio/rischio dei farmaci.

In questo numero

PPI e rischio di diarrea da *Clostridium difficile*

Interazioni tra boceprevir e inibitori delle proteasi per HIV

Docetaxel Actavis reazioni nel sito di infusione

Linee Guida di Farmacovigilanza stilate da EMA

Rischio di tromboembolismo venoso associato a contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo e drospirenone

Pneumovax 23: aggiornamento sulle raccomandazioni della somministrazione della dose di richiamo

Rischi associati all'acquisto on line di sostanze non registrate.

Citalopram e prolungamento dell'intervallo QT: importanti modifiche del dosaggio raccomandato.

Atomoxetina: rischio di aumento della pressione sanguigna e/o della frequenza cardiaca.

Reazioni avverse cardiometaboliche associate agli antipsicotici di seconda generazione (SGAs) nei bambini e adolescenti.

Fingolimod: bradicardia transitoria ed arresto cardiaco dopo la prima somministrazione.

Blue dyes nella mappatura linfatica: rischio di gravi reazioni allergiche.

Aliskiren: rischio di reazioni avverse renali e cardiovascolari – nuove controindicazioni ed informazioni di sicurezza.

Capsule di vitamina D non autorizzate nel Regno Unito

Nota informativa importante su Onglyza® (saxagliptin)

Nota Informativa Importante su Nimesulide

Rischio di errore di somministrazione con paracetamolo per via endovenosa

Nuove controindicazioni per il ranelato di stronzio dall'EMA

NEWSLETTER A CURA DEL CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA
1 E 2/2012 DEL 30 MAGGIO 2012

REDAZIONE A CURA DI:

CHIARA BIAGI, ELENA BUCCELLATO, DANIELA CARATI, MAURO MELIS, LOREDANA OSBELLO, DOMENICO MOTOLA,
GIUSEPPE ROBERTO, ELISA SANGIORGI, MARIA TRAPANESE

PER CONTATTARCI:

FARMACOVIGILANZA@REGIONE.EMILIA-ROMAGNA.IT OPPURE CREVIF.FARMACOLOGIA@UNIBO.IT

PPI e rischio di diarrea da Clostridium difficile

L'FDA, a seguito dell'analisi delle reazioni avverse segnalate e della revisione condotta su 28 studi osservazionali, ha emanato una comunicazione relativa al rischio di diarrea da C. difficile in pazienti trattati con inibitori di pompa protonica. Sebbene molti dei casi segnalati riguardassero pazienti di età avanzata, con altre patologie croniche e trattati con antibiotici a largo spettro, si è visto che il rischio di sviluppare diarrea da C. difficile variava da 1,4 a 2,7 volte nei pazienti esposti ai PPI rispetto ai non esposti. In caso di diarrea incoercibile in pazienti trattati con PPI, è necessario prendere in considerazione la diagnosi di infezione da C. difficile, caratterizzata dalla presenza di feci acquose, dolore addominale e febbre, che potrebbero peggiorare.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm>

Interazioni tra boceprevir e inibitori delle proteasi per HIV

La somministrazione di boceprevir, un inibitore delle proteasi utilizzato nel trattamento dell'epatite C, assieme agli inibitori delle proteasi del virus HIV (atazanavir, darunavir e lopinavir) associati al ritonavir, potrebbe causare una riduzione dell'efficacia di questi medicinali. Infatti, da uno studio di farmacocinetica, è emerso che le concentrazioni di entrambe le classi di farmaci diminuiscono in caso di cosomministrazione.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm291119.htm>

Docetaxel Actavis reazioni nel sito di infusione

A seguito della segnalazione di reazioni nel sito di infusione conseguenti alla somministrazione di Docetaxel Actavis®, il Pharmacovigilance Working Party (PhWp) ha approvato la richiesta del titolare dell'AIC di effettuare un follow-up dettagliato che comprenda ogni informazione sulla tempistica dell'infusione e sull'eventuale precedente esposizione del

paziente al docetaxel. Il titolare dell'AIC è tenuto a fornire aggiornamenti semestrali sulla sicurezza del farmaco accompagnati da un approfondimento delle reazioni avverse, affinché si abbia un costante e dettagliato monitoraggio del farmaco.

Linee Guida di Farmacovigilanza stilate da EMA

L'Agenzia regolatoria europea (EMA) ha stilato le linee guida di buona pratica di farmacovigilanza (GVP) in collaborazione con un team di esperti delle Autorità Competenti di ciascuno Stato Membro in base all'articolo 108 bis della direttiva 2001/83/CE, modificata dalla nuova normativa sulla farmacovigilanza. I primi sette moduli sono disponibili alla consultazione pubblica a partire dal mese di aprile. Tali norme saranno applicate alle Autorità Competenti ed ai titolari delle immissioni in commercio della Comunità Europea.

Rischio di tromboembolismo venoso associato a contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo e drospirenone

Da una revisione del PhvWp è emerso che il rischio di tromboembolismo venoso (TEV) è maggiore per i contraccettivi combinati contenenti drospirenone (COCs di terza generazione) rispetto ai COCs di seconda generazione contenenti levonorgestrel. Il rischio risulta essere sovrapponibile a quello dei contraccettivi contenenti desogestrel o gestodene. La probabilità del verificarsi di tale reazione avversa resta bassa e pertanto non vi è necessità di interrompere l'eventuale somministrazione in donne già in trattamento. Alla luce di questa evidenza, il PhVWP raccomanda l'aggiornamento delle informazioni di sicurezza relativamente ai prodotti Yasmine® e Yasminelle®.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001451.jsp&mid=WCOb01ac058004d5c1

Pneumovax 23: aggiornamento sulle raccomandazioni della somministrazione della dose di richiamo

Nell'aprile 2011, l'ente regolatorio australiano (TGA) ha sospeso la somministrazione della seconda o successiva dose del vaccino Pneumovax 23. In attesa dei risultati di una revisione di casi, da cui sembra emergere un incremento del numero di reazioni nel sito di somministrazione, conseguenti alla seconda iniezione, in accordo con la scheda tecnica del prodotto, il TGA raccomanda la rivaccinazione solo nei pazienti ad elevato rischio da pneumococco che hanno assunto la prima dose più di cinque anni prima.

Rischi associati all'acquisto on line di sostanze non registrate.

A partire da luglio 2011, il TGA ha pubblicato 9 avvisi di sicurezza relativi all'impiego di prodotti erboristici acquistati on line. Alcune reazioni avverse risultano particolarmente importanti dal punto di vista clinico. Infatti, si sono verificate ADR, quali infarto e ipertensione polmonare, correlate a prodotti assunti per la perdita del peso: dagli accertamenti è emersa la presenza di sostanze quali sibutramina, fenfluramina, fenolftaleina, nifedipina, efedrina e propranololo. Altre ADR si sono verificate con l'assunzione di prodotti impiegati nella disfunzione erettile contenenti glibenclamide che, assunta ad alte dosi, può causare ipoglicemia e morte. Tali prodotti non sono regolamentati dal TGA: pertanto, si raccomanda ai medici di raccogliere informazioni dai loro pazienti circa l'eventuale assunzione di prodotti acquistati on line.

Citalopram e prolungamento dell'intervallo QT: modifiche del dosaggio raccomandato.

Dai risultati di uno studio recente è emerso che il citalopram, inibitore della ricaptazione della serotonina impiegato nel trattamento della depressione maggiore, è implicato nel prolungamento dell'intervallo QT in modo dose-dipendente. Inoltre, si sono verificati episodi di torsione di punta. Alla luce di tali evidenze, il TGA raccomanda di non superare il dosaggio massimo di citalopram pari a 40 mg/die; nei pazienti di età superiore a 65 anni con disfunzione epatica e che assumono cimetidina o omeprazolo è consigliata una dose massima pari a 20 mg/die. La dose di inizio trattamento nei pazienti anziani deve essere di 10 mg/die. Il citalopram è sconsigliato nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo.

Atomoxetina: rischio di aumento della pressione sanguigna e/o della frequenza cardiaca.

Da studi clinici condotti dalla ditta Eli Lilly è emerso il rischio di aumento della pressione sanguigna e/o della frequenza cardiaca da atomoxetina. Pertanto, il farmaco risulta controindicato in pazienti con malattie cardiovascolari (soprattutto gravi) e con ipertensione grave. Inoltre deve essere somministrato con prudenza in pazienti con ipertensione, tachicardia, intervallo QT prolungato o altri problemi cardiovascolari e con storia familiare di QT lungo congenito/acquisito.

<http://www.tga.gov.au/pdf/msu-2012-01.pdf>

Reazioni avverse cardiometaboliche associate agli antipsicotici di seconda generazione (SGAs) nei bambini e adolescenti.

Nonostante le informazioni sulla sicurezza degli antipsicotici in bambini e adolescenti siano ancora carenti, nell'ultimo decennio il loro impiego è sensibilmente aumentato. Le informazioni pre-marketing si riferiscono a studi registrativi condotti nella popolazione adulta, pertanto per garantire un coerente profilo farmacocinetico nell'organismo giovane vengono impiegati

dosaggi più elevati. All'uso di SGAs sono associati effetti cardiometabolici che comprendono l'aumento del peso (sino all'obesità), ipertensione, alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico che si aggiungono ai rischi aumentati dalla patologia stessa. Le disfunzioni cardiometaboliche nell'adolescente si protraggono sempre anche nell'età adulta. Al 30 giugno 2011, l'Autorità sanitaria Canadese aveva ricevuto 29 segnalazioni di ADR cardiometaboliche in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni associate ad antipsicotici: 3 da clozapina, 13 da risperidone, 10 da olanzapina e 4 da quetiapina. Le segnalazioni riportavano iperglicemia, aumento di peso, diabete, ipertensione e iperlipidemia. Si raccomanda agli operatori sanitari di segnalare tali eventi anche se riportati in letteratura.

Fingolimod: bradicardia transitoria ed arresto cardiaco dopo la prima somministrazione.

Il fingolimod è indicato in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente in pazienti con un'elevata attività di malattia nonostante la terapia con interferone beta ed in pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente grave ad evoluzione rapida. L'Agenzia Europea per i Medicinali ad uso umano (EMA) sta effettuando una revisione a seguito del verificarsi di decessi e di gravi eventi cardiovascolari in pazienti che avevano recentemente iniziato il trattamento con il fingolimod. Il Comitato Scientifico per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA raccomanda agli operatori sanitari di intensificare il monitoraggio dei pazienti con ECG per sei ore dopo l'assunzione della prima dose e di verificare la pressione sanguigna ogni ora per 6 ore dalla prima somministrazione. Prima di iniziare il trattamento, è consigliabile il controllo della funzionalità cardiaca dei pazienti mediante un ECG. In Italia, l'AIFA ha emanato una Nota Informativa Importante in cui ribadisce la necessità di uno stretto monitoraggio dei parametri cardiovascolari, in particolar modo in pazienti con fattori di rischio rilevanti.

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON143608>

Blue dyes nella mappatura linfatica: rischio di gravi reazioni allergiche.

Il Patent Blue V dye® (importato dalla UE) è un colorante impiegato per la mappatura linfatica durante biopsia del linfonodo sentinella nel cancro alla mammella. Dai risultati dello studio clinico ALMANAC e dal programma NEW START emerge un'incidenza pari a 0,1% di gravi reazioni avverse di tipo allergico. Solo nell'anno 2007 sono stati riportati 26 casi di gravi reazioni allergiche o anafilattiche in donne cui è stato somministrato il Patent blue V dye®. Il gruppo di lavoro "Pharmacovigilance Expert Advisory Group" del CHMP dell'EMA ha illustrato le misure da adottare nel caso insorgano tali reazioni avverse: il personale sanitario deve essere informato circa la probabilità di reazioni avverse allergiche (fra cui l'anafilassi) nelle donne in trattamento. Inoltre, devono essere disponibili tutte le misure d'emergenza idonee da adottare almeno entro la prima ora dal trattamento. Eventuali reazioni avverse devono essere segnalate tempestivamente.

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON143611>

Aliskiren: nuove controindicazioni ed informazioni di sicurezza

Dai risultati dello studio clinico ALTITUDE (RCT multicentrico, controllato verso placebo, di 4 anni condotto in pazienti affetti da diabete di tipo II) è emerso che l'associazione di aliskiren con ACE inibitori o sartani è correlata all'insorgenza di reazioni avverse renali e cardiovascolari. Alla luce di ciò, l'impiego di tale associazione in pazienti diabetici (di tipo I o II) e nei pazienti non diabetici che presentano la velocità di filtrazione glomerulare < 60 ml/min risulta ora controindicato. L'impiego dell'aliskiren sia in associazione sia in monoterapia non è più raccomandato in pazienti con grave insufficienza renale.

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON146526>

Capsule di vitamina D non autorizzate nel Regno Unito

Si raccomanda agli operatori sanitari di porre particolare attenzione alle specialità a base di vitamina D importate da Paesi quali Germania, Canada e USA (Vigantoletten[®], Dekristol[®], Osto D2[®] e Drisdol[®]) in quanto contengono olio di soia o di arachidi, ovvero potenti allergeni che possono provocare, nei casi più gravi, reazioni anafilattiche.

<http://www.mhra.gov.uk/home/group/s/dsu/documents/publication/con146571.pdf>

Nota informativa importante su Onglyza[®] (saxagliptin) (08/03/2012)

L'AIFA, in accordo con la ditta produttrice, ha reso disponibili gli aggiornamenti sul profilo di sicurezza del saxagliptin. Si sono verificati casi di gravi reazioni di ipersensibilità (tra le quali angioedema e reazioni anafilattiche) e di pancreatite acuta risoltesi con l'interruzione della terapia. In seguito al verificarsi di questi casi, sono state disposte nuove raccomandazioni sull'uso del saxagliptin in accordo con l'EMA: il farmaco è ora controindicato in persone con storia di ipersensibilità a saxagliptin o a qualunque inibitore della dipeptidil peptidasi 4; il trattamento deve essere tempestivamente interrotto dinanzi al sospetto di una reazione di ipersensibilità o di pancreatite; il paziente deve essere informato sui sintomi della pancreatite acuta (dolore addominale persistente).

Nota Informativa Importante su Nimesulide (17/02/2012)

L'impiego a lungo termine della nimesulide, necessario nell'osteoartrite dolorosa, comporta un aumento del rischio di danno epatico. Per questo motivo, il CHMP dell'EMA dopo aver riesaminato tutti i dati disponibili sulla sicurezza d'uso della nimesulide, ha ritenuto il profilo

beneficio/rischio del farmaco non più favorevole nell'uso cronico del "trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa". Pertanto, il suo impiego deve essere limitato esclusivamente alle condizioni acute: trattamento del dolore acuto e della dismenorrea primaria. L'impiego a lungo termine di nimesulide, necessario nell'osteoartrite dolorosa, comporterebbe un aumento del rischio di danno epatico.

Rischio di errore di somministrazione con paracetamolo per via endovenosa (marzo 2012)

L'AIFA, in accordo con la ditta produttrice, raccomanda di specificare il volume di paracetamolo da somministrare in ml a seguito di ripetuti casi di sovradosaggio accidentale da Perfalgan[®] nei neonati e nella prima infanzia. Il sovradosaggio del farmaco può causare grave danno epatico, perciò si ricorda ai prescrittori sia di seguire le raccomandazioni sul dosaggio basato sul peso sia di considerare fattori di rischio individuali per la comparsa di epatotossicità.

Si raccomanda l'impiego di un dosaggio pari a 7,5 mg/kg nei bambini con peso corporeo inferiore o uguale a 10 Kg.

Per bambini, adolescenti e adulti di peso superiore a 33 kg ma inferiore o uguale a 50 kg, si raccomanda di utilizzare il dosaggio di 15 mg/kg. La dose massima giornaliera in questi pazienti non deve eccedere i 3 g nelle 24 ore.

Il volume di Perfalgan[®] 10 mg/ml somministrato non deve eccedere i 75 ml per dose.

Nuove controindicazioni per il ranelato di stronzio dall'EMA (16/03/2012)

Il ranelato di stronzio trova impiego nel trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa per ridurre il rischio di fratture dell'anca e della colonna vertebrale. A seguito della pubblicazione di uno studio in Francia che aveva identificato, dal gennaio 2006 al marzo 2009, 199 gravi reazioni avverse da ranelato di stronzio, tra

cui reazioni cutanee gravi (sindrome DRESS, Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica) è stata avviata una revisione dei dati disponibili sul farmaco.

Il CHMP ha riconfermato il rapporto beneficio-rischio positivo del farmaco, raccomandando tuttavia nuove controindicazioni e una revisione delle

avvertenze. Questi medicinali non sono più raccomandati per l'uso in pazienti immobilizzati o in pazienti con tromboembolismo venoso (TEV).

Dalla letteratura

Dabigatran Association With Higher Risk of Acute Coronary Events - Meta-analysis of Noninferiority Randomized Controlled Trials (ed editoriale)

Ken Uchino, MD; Adrian V. Hernandez, MD, PhD
Arch Intern Med 2012;172:397-402, + [403-404](#)

How are the Costs of Drug-Related Morbidity Measured?: A Systematic Literature Review.

Gyllensten H, Jonsson AK, Rehnberg C, Carlsten A
Drug safety, marzo 2012

AI DA STEMI: no benefit for intracoronary abciximab.

Olivier F Bertrand, Sanjit Jolly
The Lancet Vol 379 March 10, 2012

Systematic review of observational studies finds increased risk of fracture among older adults taking a proton pump inhibitor.

Peter Vestergaard
Evid Based Med. 2012 Apr; 17(2): 39-40.



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA



NEWSLETTER A CURA DEL CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA
1 E 2 /2012 DEL 30 MAGGIO 2012

REDAZIONE A CURA DI:

CHIARA BIAGI, ELENA BUCCELLATO, DANIELA CARATI, MAURO MELIS, LOREDANA OSBELLO, DOMENICO MOTOLA,
GIUSEPPE ROBERTO, ELISA SANGIORGI, MARIA TRAPANESE

PER CONTATTARCI:

FARMAOVIGILANZA@REGIONE.EMILIA-ROMAGNA.IT

CREVIF.FARMACOLOGIA@UNIBO.IT