ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Regione Emilia-Romagna

PILLOLE DI SICUREZZA

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

Numero 1 2013

Il 2012 è stato un anno molto proficuo per le attività di farmacovigilanza per la Regione Emilia-Romagna. I progetti multicentrici, nati con il finanziamento di AIFA, relativi alle interazioni, alle ADR in pronto soccorso, in ambito oncologico, nelle residenze sanitarie assistite e in pediatria sono ad un buon livello di avanzamento e hanno visto la partecipazione di molte Aziende sanitarie e di diverse professionalità. Sono stati coinvolti nella formazione anche i farmacisti dell'erogazione diretta e gli specializzandi di medicina generale nell'ottica di potenziare il sistema. Il risultato di tutti questi sforzi è tangibile: le segnalazioni pervenute al nostro centro durante il 2012 sono state 1984, con un incremento del 63% rispetto al 2011. Questo importante risultato è frutto della sinergia continua tra i Responsabili Aziendali di farmacovigilanza e del Centro regionale che ha permesso di innescare un percorso virtuoso. È fondamentale che AIFA continui a supportare l'attività delle Regioni, ed in particolare le Regioni che hanno dimostrato impegno in tale settore, perché la conoscenza della sicurezza delle terapie farmacologiche costituisce la base della valutazione del bilancio beneficio rischio dei farmaci e la trasparenza nelle azioni è requisito fondamentale affinché i cittadini possano avere fiducia nel sistema.

In questo numero

Denosumab: grave ipocalcemia e fratture femorali atipiche
Fingolimod (Gilenya®): rischio di bradicardia e arresto cardiaco
Docetaxel e reazioni avverse di tipo respiratorio
Il dabigatran (Pradaxa®)è controindicato nei pazienti portatori di protesi valvolari cardiache
Risperidone e rabdomiolisi
Lenalidomide e rischio di reazioni epatiche gravi
Tiroxina e fratture
Nota Informativa Importante su Samsca® (tolvaptan)
Nota Informativa Importante su Avastin® (bevacizumab)
Nota Informativa Importante su su Protelos®/Osseor® (ranelato di stronzio)
Suggerimenti dalla letteratura

VACCINO – VIGILANZA: definizioni di caso: convulsioni ed encefalite

NEWSLETTER A CURA DEL CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA
1 /2013 DEL 10 GIUGNO 2013
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

Denosumab: grave ipocalcemia e fratture femorali atipiche.

In una recente Nota Informativa Importante, l'AIFA ha ricordato il rischio di ipocalcemia tardiva grave, potenzialmente fatale, nei soggetti trattati con denosumab (Xgeva®), farmaco utilizzato nella prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico in pazienti con metastasi ossee. Segni e sintomi dei casi segnalati durante il periodo post-marketing includevano alterazioni dello stato mentale, tetania, convulsioni e prolungamento del tratto QT. L'ipocalcemia può verificarsi in qualsiasi momento durante la terapia con denosumab. In particolare, i pazienti con insufficienza renale grave o sottoposti a dialisi hanno un maggior rischio di sviluppare tale reazione avversa.

Inoltre, in uno studio clinico ancora in corso, sono stati confermati due casi di frattura femorale atipica insorti in pazienti con osteoporosi postmenopausale che ricevevano denosumab (Prolia®) da >30 mesi). Si raccomanda, pertanto, di valutare la possibile presenza di una frattura femorale incompleta nei i soggetti in trattamento che manifestino dolori all'anca, alla coscia o all'inguinedi nuova insorgenza.

http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con239417.pdf

Fingolimod (Gilenya®): rischio di bradicardia e arresto cardiaco.

L'inizio della terapia con fingolimod, farmaco indicato nel trattamento della sclerosi multipla recidivante remittente, può causare bradicardia e blocco della trasmissione atrioventricolare transitori. Questo rischio può essere minimizzato attraverso uno stretto monitoraggio del paziente. Tutti i pazienti devono essere controllati prima, durante e dopo le prime sei ore di trattamento. Se la frequenza cardiaca diminuisce al termine delle sei ore di trattamento, l'osservazione deve proseguire fino alla normalizzazione dei parametri. Il monitoraggio si deve estendere in caso di blocco atrioventricolare, bradicardia o prolungamento dell'intervallo QT. Nel caso in cui tali effetti indesiderati richiedano il trattamento farmacologico e la sospensione della terapia, al momento della risomministrazione si dovrà nuovamente effettuare il monitoraggio previsto dopo la prima dose. Anche se il trattamento viene interrotto per altri motivi, sulla base del tempo trascorso dalla prima dose e la durata dell'interruzione stessa, potrebbe essere nuovamente necessario monitorare i parametri cardiaci (per maggiori informazioni: Gilenya – Riassunto Caratteristiche del Prodotto: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf

Docetaxel e reazioni avverse di tipo respiratorio.

L'autorità regolatoria canadese ha ricevuto 31 segnalazioni riguardanti casi di polmonite, dispnea, polmonite interstiziale, infiltrazione polmonare o insufficienza respiratoria associate all'uso di docetaxel. In 23 di queste segnalazioni, gli eventi avversi hanno portato all'ospedalizzazione. In 9 casi l'esito è stato fatale. L'insorgenza variava da parecchi giorni dopo una singola dose a diverse settimane dopo dosi multiple. Pertanto, si consiglia di monitorare attentamente la funzione respiratoria durante il trattamento con docetaxel.

http://www.hcsc.gc.ca/dhpmps/medeff/bulletin/carn-bcei_v23n1-eng.php#article3

Il dabigatran (Pradaxa®) è controindicato nei pazienti portatori di protesi valvolari cardiache.

Il dabigatran è un inibitore reversibile della trombina, indicato per la prevenzione primaria di eventi tromboembolici dopo chirurgia elettiva dell'anca e del ginocchio. Nuovi studi clinici hanno rivelato un incremento della frequenza di eventi tromboembolici ed emorragie nei pazienti portatori di protesi valvolari cardiache trattati con dabigatran. Tale rischio è apparso essere indipendente dal tempo trascorso dalla sostituzione valvolare. . La scheda tecnica di Pradaxa® è stata aggiornata inserendo tra le controindicazioni l'utilizzo del farmaco nei soggetti portatori di protesi valvolari cardiache.
http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con254819.pdf

Risperidone e rabdomiolisi.

L'autorità regolatoria canadese ha ricevuto 5 segnalazioni di rabdomiolisi associata all'utilizzo di risperidone e non correlata a sindrome neurolettica maligna. In 4 dei 5 casi in questione si verificava un miglioramento dopo la sospensione del farmaco. Per questi motivi l'Agenzia canadese ha deciso di aggiornare gli stampati dei farmaci contenenti risperidone in accordo con le evidenze provenienti dalla segnalazione spontanea.
http://www.hcsc.gc.ca/dhpmps/medeff/bulletin/carn-bcei_v23n1-eng.php

Lenalidomide e rischio di reazioni epatiche gravi.

Secondo dati provenienti da studi clinici, in una percentuale che varia dall'1 al 10% dei pazienti affetti da mieloma multiplo trattati con lenalidomide si assiste ad un aumento, generalmente non grave, degli enzimi epatici. Fra questi, eventi epatici gravi e potenzialmente fatali sono stati riportati in meno dell'1% dei pazienti trattati. Si raccomanda il monitoraggio della funzione epatica – con la stessa frequenza del monitoraggio ematologico - soprattutto in caso di concomitanti infezioni virali o quando si associa lenalidomide ad altre sostanze epatotossiche. Generalmente, Il danno renale indotto da lenalidomide si risolve alla sospensione del trattamento. Si può considerare una risomministrazione del farmaco a dosaggi più bassi, una volta che i parametri della funzione epatica siano tornati alla normalità., È, inoltre, necessario adattare la dose in pazienti con insufficienza renale per evitare alti livelli plasmatici che potrebbero incrementare il rischio di epatotossicità.
http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con228756.pdf

Tiroxina e fratture.

L'ipertiroidismo cronico favorisce il riassorbimento osseo e l'escrezione urinaria di calcio e fosforo aumentando il rischio di osteoporosi e fratture. Secondo due studi osservazionali, anche i soggetti ipotiroidei che assumono dosi eccessive di tiroxina potrebbero essere esposti a questo rischio. Dato che l'età costituisce un fattore di rischio per l'osteoporosi e il fabbisogno di tiroxina diminuisce con l'avanzamento degli anni, gli anziani potrebbero essere una categoria a maggior rischio. Inoltre, per quanto riguarda quest'ultima popolazione l'eccesso di tiroxina potrebbe incrementare il rischio di cadute secondarie ad aritmia o debolezza muscolare. Il rischio di fratture può ulteriormente aumentare nei soggetti che presentano altri fattori di rischio per l'insorgenza di osteoporosi (donne in post-menopausa, storia familiare o pregressa di fratture o osteoporosi, fumatori e soggetti con carenza di vitamina D). Si raccomanda ai clinici di

utilizzare la minima dose efficace di tiroxina per la terapia sostitutiva a lungo termine e di monitorare con regolarità il controllo della funzione tiroidea, prendendo in considerazione la possibilità di un eventuale riduzione della dose.
http://www.tga.gov.au/hp/msu-2013-01.htm

Exenatide e carcinoma pancreatico.

L'Agenzia Regolatoria Canadese ha ricevuto numerose segnalazioni di sospetto carcinoma pancreatico da exenatide, principio attivo appartenente alla classe degli incretino-mimetici. L'exenatide (Byetta®) è indicato per il trattamento del diabete di tipo 2 in associazione ad altri ipoglicemizzanti (metformina, sulfaniluree, tiazolidindioni, metformina + sulfanilurea o metformina + tiazolidindione), qualora questi ultimi da soli in aggiunta a modifiche dello stile di vita (dieta e attività fisica) non avessero portato a un adeguato controllo della glicemia. L'exenatide, indicata anche come terapia aggiuntiva a insulina basale con o senza metformina e/o pioglitazone in adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con questi agenti, riduce la glicemia sia digiuno sia post-prandiale modulando il rilascio e lo smaltimento del glucosio. I risultati di un recente studio, che ha esaminato il database delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse ai farmaci dell'FDA dal 2004 al 2009, hanno mostrato che il carcinoma pancreatico è associato all'exenatide con un'incidenza maggiore (+2.9%) rispetto alle altre terapie antidiabetiche. Sebbene lo studio presenti diversi limiti, i suoi risultati sono stati confermati da un'analisi delle segnalazioni spontanee in Germania. Alla luce delle informazioni attuali, è fondamentale segnalare qualsiasi reazione avversa da farmaci antidiabetici, specificando anche la data di inizio della terapia, la durata dell'esposizione e gli eventuali farmaci concomitanti.
http://hcsc.gc.ca/dhpmps/medeff/bulletin/carn-bcei_v23n2-eng.php#a2

Possibili rischi associati all'uso off-label di Botox® (tossina botulinica).

In rari casi è stata constatata la presenza di tossina botulinica in siti non prossimi a quello di somministrazione.
Le reazioni avverse correlate alla diffusione della tossina botulinica, fra cui disfagia e difficoltà respiratorie, sono state segnalate in concomitanza con l'uso off-label del Botox® : uso pediatrico, in pazienti con importanti deficit neuromuscolari e impiego a dosi superiori rispetto a quelle raccomandate.
http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con254819.pdf

Nota Informativa Importante su Samsca® (tolvaptan).

Nell'Unione Europea Samsca® è approvato unicamente per il trattamento di pazienti adulti con iponatriemia secondaria a sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH). Il rischio di valori elevati nei test di funzionalità epatica non può essere escluso nell'indicazione approvata, pertanto il Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Samsca® è stato aggiornato con informazioni riguardanti il potenziale rischio di danno epatico e la gestione dei pazienti che riferiscono sintomi e segni di danno epatico.
http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Samsca%20DHPC%20Italy%20130514%20aligned%20with%20SmPC-marked_1.pdf

Nota Informativa Importante su Avastin® (bevacizumab).

In pazienti trattati con Avastin, sia nell'ambito di studi clinici, sia nel contesto di valutazioni post-marketing, sono stati segnalati casi di fascite necrotizzante, anche letali.
La fascite necrotizzante è un'infezione rara ma potenzialmente letale dei tessuti molli, caratterizzata dalla rapida diffusione della necrosi delle fasce superficiali e del tessuto sottocutaneo: i pazienti immunocompromessi sono particolarmente esposti al rischio di presentare tale infezione.
In caso di diagnosi di fascite necrotizzante, si raccomanda di interrompere la somministrazione di Avastin e di istituire tempestivamente una terapia adeguata.
http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/DHPC_%20Avastin_15%20Maggio%202013_Portale.pdf

Nota Informativa Importante su su Protelos®/Osseor® (ranelato di stronzio).

L'uso di stronzio ranelato (Protelos®/Osseor®) è stato associato a un elevato rischio di gravi problemi cardiaci. In attesa della revisione complessiva del profilo beneficio/rischio del farmaco da parte dell'EMA, il ranelato di stronzio è ora controindicato nei pazienti con fattori di rischio (es. fumo, ipertensione, diabete) o pregressi problemi cardiovascolari ed è indicato esclusivamente in uomini o donne in postmenopausa affetti da grave osteoporosi ad elevato rischio di fratture.
http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/strontium_ranelate_aifa.pdf

Dalla letteratura

Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies.
Stuart Schembri, Peter A Williamson et al.
BMJ 2013; 346:f1235 (Published 21 March 2013)

Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases.
Colin R Dormuth, Brenda R Hemmelgarn et al.
BMJ 2013;346:f880 (Published 19 March 2013)

Statins in acute kidney injury: friend or foe?
Robert G Fassett, Jeff S Coombes
BMJ 2013;346:f1531 (Published 19 March 2013)

Ondansetron in Pregnancy and Risk of Adverse Fetal Outcomes.
Björn Pasternak, M.D., Ph.D., Henrik Svanström, M.Sc.et al.
N Engl J Med 2013; 368:814-823February 28, 2013

VACCINO – VIGILANZA

Definizioni di caso: convulsioni ed encefalite

Questa sezione, dedicata alle definizioni di "caso" relative alla comparsa di un evento avverso in seguito a somministrazione di vaccino. Tale iniziativa nasce come volontà di supportare i responsabili aziendali di farmacovigilanza nella la codifica degli eventi avversi all'interno della Rete Nazionale di Farmacovigilanza con il fine ultimo di promuovere l'armonizzazione e la comparabilità dei dati in essa raccolti.

Si riportano di seguito due definizioni di caso:

- Convulsioni: attacchi di spasmi tonico-clonici, o di altri attacchi epilettici dell'infanzia (es: spasmi infantili, tic di saalam) con durata variabile da alcuni minuti a più di 15 minuti, in assenza di lesioni neurologiche preesistenti.
  A seconda della temperatura corporea, le convulsioni vanno distinte in: febbrili, con temperatura > 38° C, o afebbrili (fonte Brighton Collaboration).

- Encefalite: quadro clinico ad inizio acuto, con insorgenza entro 1 – 4 settimane dalla somministrazione del vaccino, caratterizzato da convulsioni, alterazione dello stato di coscienza, cambiamenti evidenti del comportamento per almeno due giorni, che non si risolvono entro 24 ore, accompagnati da segni di infiammazione cerebrale, con evidenti alterazioni del liquor, in assenza di altre cause dimostrabili (fonte Brighton Collaboration).

ALMA MATER STUDIORUM UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Regione Emilia-Romagna

NEWSLETTER A CURA DEL CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA
1/2013 DEL 10 GIUGNO 2013

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
CREVIF.FARMACOLOGIA@UNIBO.IT