

# PILLOLE DI SICUREZZA

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

Numero 2 e 3/2013

Il Centro di farmacovigilanza della Regione Emilia-Romagna e i Responsabili di farmacovigilanza delle Aziende Sanitarie, con le numerose attività di supporto agli operatori sanitari, formazione e informazione perseguono l'obiettivo di migliorare il sistema, nell'ottica della tutela dei pazienti. La segnalazione, che permette la precoce identificazione delle reazioni avverse da farmaci, deve diventare una consuetudine nell'attività degli operatori sanitari. Troppo spesso infatti si verificano fenomeni di sottosegnalazione, nonostante la numerosità e la qualità dei dati forniti sia in costante aumento. Nel 2013 l'attività delle Aziende è stata efficace nel migliorare la cultura della segnalazione e la segnalazione. I dati al 30 settembre 2013 mostrano un incremento delle segnalazioni del 31% rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente ed è solo grazie al costante impegno dei professionisti coinvolti nelle attività di farmacovigilanza. Il 2014 sarà dedicato alla valutazione degli esiti dei progetti in corso e alla formulazione di nuovi progetti di farmacovigilanza attiva.

In questo numero ci occupiamo di alcune novità in materia di sicurezza, sia per farmaci nuovi come il ponatinib o i nuovi anticoagulanti orali, sia per farmaci d'uso consolidato come i fluorochinoloni o la vancomicina, a dimostrazione che la sorveglianza della fase post-marketing è importante anche per i farmaci in commercio da tempo.

## In questo numero:

Fluorochinoloni e distacco retinico .....	2
Rischio di gravi emorragie con i nuovi anticoagulanti orali .....	2
Rischio di trombosi associata al ponatinib.....	2
Rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva con l'uso di fingolimod.....	3
Atomoxetina e rischio di suicidio in bambini e adolescenti .....	3
Vaccino contro Rotavirus e intussuscezione .....	3
Vancomicina e nefrotossicità .....	3
Bevacizumab e fascite necrotizzante .....	3
L'EMA conferma le modifiche nell'uso dei medicinali a base di metoclopramide.....	4
Rituximab: screening del virus dell'epatite B prima del trattamento.....	4
Gravi reazioni da ipersensibilità con medicinali contenenti ferro somministrati per via endovenosa .....	4
Epatite non virale con l'assunzione degli integratori alimentari OxyELITE Pro.....	5
Potenziale errore nella preparazione di cabazitaxel .....	5
Beta-agonisti a breve durata d'azione nelle indicazioni ostetriche: importanti restrizioni d'uso .....	5
Sindrome emofagocitica in pazienti trattati con fingolimod (Gilenya).....	6

## Fluorochinoloni e distacco retinico

L'uso corrente di fluorochinoloni per via orale è stato associato a un aumento dell'incidenza di distacco retinico. Uno studio farmacoepidemiologico effettuato nella zona canadese della Columbia Britannica ha evidenziato 445 casi di distacco retinico su una coorte di 989.591 pazienti che avevano assunto fluorochinoloni per via orale tra gennaio 2000 e dicembre 2007. Inoltre è pervenuta una segnalazione di distacco retinico in una donna di 52 anni dopo un ciclo di ciprofloxacina prescritta per il trattamento di una cistite. Sono necessari studi ulteriori per confermare l'associazione tra fluorochinoloni e distacco retinico nonché per comprendere il meccanismo d'azione. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare reazioni avverse connesse all'uso dei fluorochinoloni orali e relative allo sviluppo di distacco retinico.

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei\\_v23n3-eng.php#article1](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v23n3-eng.php#article1)

## Rischio di gravi emorragie con i nuovi anticoagulanti orali

Una recente revisione sistematica ha messo in luce le controindicazioni per l'utilizzo dei nuovi anticoagulanti apixaban, rivaroxaban e dabigatran, indicati per la prevenzione del tromboembolismo venoso in adulti sottoposti a chirurgia elettiva dell'anca o per la prevenzione dell'ictus ed embolia sistemica in adulti con fibrillazione atriale non valvolare. Sebbene tali farmaci agiscano con meccanismi differenti, le controindicazioni sono le medesime per i tre farmaci e riguardano i pazienti a rischio di sanguinamento maggiore che include la presenza di ulcere gastrointestinali, la presenza di neoplasie maligne a rischio di sanguinamento, danni recenti o chirurgia al cervello e alla

colonna vertebrale, varici esofagee, malformazioni arterovenose, aneurisma vascolare o cerebrale. Altre controindicazioni riguardano l'uso concomitante di altri agenti anticoagulanti quali eparina non frazionata, eparina a basso peso molecolare, fondaparinux, warfarin. Questa informazione è stata anche oggetto di una Nota Informativa Importante dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con322740.pdf>

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii\\_aifa\\_implementation\\_IT.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii_aifa_implementation_IT.pdf)

## Rischio di trombosi associata al ponatinib

Sia il Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) dell'European Medicines Agency (EMA), sia la Food and Drug Administration (FDA) americana hanno emanato avvisi circa la crescente incidenza di trombi e di grave restringimento dei vasi sanguigni in pazienti che hanno assunto il farmaco ponatinib, un inibitore delle tirosinchinasi indicato per il trattamento della leucemia mieloide cronica (LMC) nelle fasi cronica, accelerata e blastica e della leucemia linfoblastica acuta (LLA) in pazienti con "cromosoma Philadelphia positivo" (Ph+), in pazienti intolleranti o resistenti ad altri farmaci della stessa categoria. L'FDA ha sospeso la commercializzazione del farmaco, mentre l'EMA ha modificato il riassunto delle caratteristiche del prodotto. Il PRAC ha concluso che i pazienti e gli operatori sanitari possono continuare a utilizzare questo farmaco con maggiore cautela e devono monitorare i pazienti trattati.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm373040.htm>

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/11/WC500154025.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/11/WC500154025.pdf)

## Rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva con l'uso di fingolimod

Un paziente con sclerosi multipla, trattato con fingolimod e mai trattato precedentemente con natalizumab, ha sviluppato leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), una rara e grave infezione cerebrale causata dal virus John Cunningham (JC), che, in pazienti immunocompromessi, può danneggiare la mielina. Tale reazione avversa, già nota per il natalizumab non era mai stata evidenziata con questo farmaco. Si raccomanda di monitorare strettamente i pazienti e di segnalare eventuali reazioni avverse.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm366529.htm>

## Atomoxetina e rischio di suicidio in bambini e adolescenti

L'autorità regolatoria australiana (TGA) ha ricevuto 74 segnalazioni di disordini psichici in pazienti trattati con atomoxetina (Strattera), farmaco indicato per il trattamento del disturbo da deficit di attenzione/ipertattività (ADHD) in bambini a partire dai 6 anni, adolescenti e adulti. 28 segnalazioni riguardavano casi di ideazione suicidaria in bambini e adolescenti. Tale associazione era già nota, anche durante gli studi clinici, ma le reazioni pervenute, e tra esse anche due tentativi di suicidio e il suicidio di un bambino, hanno richiamato l'attenzione del TGA. Si raccomanda ai prescrittori di valutare il rischio di ideazione suicidaria in bambini e adolescenti trattati e di controllare i pazienti, in particolare nel primo mese di trattamento e in caso di modifica nel comportamento che comporti ansia, agitazione, attacchi di panico, insonnia, aggressività, mania.

<http://www.tga.gov.au/hp/msu-2013-04.htm>

## Vaccino contro Rotavirus e intussuscezione

Uno studio recente ha confermato che vi è un elevato rischio di intussuscezione a seguito della somministrazione della prima e seconda dose di vaccino Rotarix e RotaTeq. Uno studio ha incluso segnalazioni da diverse parti dell'Australia ha mostrato 260 casi di intussuscezione in bambini che avevano ricevuto il vaccino nelle prime due dosi. Considerando che il rotavirus causa numerose gastroenteriti in bambini al di sotto dei 5 anni d'età e il fatto che l'intussuscezione è un fenomeno assai raro, l'OMS ha raccomandato di non sospendere l'uso. Il rischio di intussuscezione è stato inserito nella scheda tecnica dei prodotti. Si raccomanda agli operatori di vigilare attentamente sul rischio di intussuscezione e di informare parenti e caregivers della necessità di agire prontamente se sospettano l'insorgenza di tale reazione.

<http://www.tga.gov.au/hp/msu-2013-04.htm>

## Vancomicina e nefrotossicità

L'infusione endovenosa di vancomicina deve essere attentamente monitorata per il rischio di nefrotossicità, potenzialmente grave e irreversibile, in particolare nei pazienti con insufficienza renale, obesi, anziani e sottoposti a lunghi trattamenti con vancomicina (superiori a 48 - 72 ore). Il farmaco deve essere usato esclusivamente per trattare infezioni gravi e resistenti ad altri trattamenti. 108 reazioni a vancomicina segnalate all'autorità regolatoria australiana riguardavano "disturbi renali e urinari" e sono state classificate come gravi.

<http://www.tga.gov.au/hp/msu-2013-04.htm>

## Bevacizumab e fascite necrotizzante

Il Riassunto delle caratteristiche del prodotto del bevacizumab è stato recentemente aggiornato con l'informazione relativa al rischio di fascite necrotizzante, una infezione grave e potenzialmente fatale che colpisce i tessuti molli. A livello internazionale, la fascite necrotizzante è stata segnalata in un piccolo numero di pazienti trattati con bevacizumab sia durante gli studi clinici che nella fase post-marketing. Alcuni di questi casi sono stati fatali. L'incidenza della infezione attraverso bevacizumab è rara e di solito secondaria a ferite, perforazione gastrointestinale o formazione di fistole. Si raccomanda che il bevacizumab venga interrotto tempestivamente al momento della diagnosi.

<http://www.tga.gov.au/hp/msu-2013-04.htm>

## L'EMA conferma le modifiche nell'uso dei medicinali a base di metoclopramide

L'EMA ha confermato le precedenti raccomandazioni riguardo le modifiche nell'uso dei medicinali a base di metoclopramide che consistono nella restrizione del dosaggio e della durata del trattamento, per minimizzare i rischi conosciuti di effetti indesiderati neurologici (cerebrali e del sistema nervoso) potenzialmente gravi.

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Metoclopramide\\_Comunicato\\_EM\\_A.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Metoclopramide_Comunicato_EM_A.pdf)

## Rituximab: screening del virus dell'epatite B prima del trattamento

Il rituximab è stato associato a casi di riattivazione dell'HBV osservati nella pratica clinica sia in indicazioni oncologiche sia nell'artrite reumatoide. Queste segnalazioni hanno compreso casi di epatite fulminante, alcuni dei quali

letali. Si raccomanda di effettuare, per tutti i pazienti, lo screening per il virus HBV, prima di iniziare il trattamento con rituximab.

Prima di iniziare il trattamento con rituximab, indirizzare i pazienti che abbiano una sierologia positiva per l'epatite B (ma non malattia attiva) ad un epatologo. Tali pazienti dovrebbero essere monitorati e gestiti secondo gli standard medici locali allo scopo di prevenire la riattivazione dell' HBV.

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/DHPC\\_IT\\_%20MabThera\\_sito\\_08-11-13.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/DHPC_IT_%20MabThera_sito_08-11-13.pdf)

## Gravi reazioni da ipersensibilità con medicinali contenenti ferro somministrati per via endovenosa

Tutti i medicinali contenenti ferro per via endovenosa possono causare gravi reazioni da ipersensibilità potenzialmente fatali, che si possono verificare anche quando una precedente somministrazione è stata tollerata. Per tale motivo non devono essere usati in pazienti con ipersensibilità al principio attivo, al medicinale stesso o ad uno qualsiasi dei suoi eccipienti, ed in pazienti con ipersensibilità grave ad altri medicinali contenenti ferro per via parenterale. Il rischio di ipersensibilità è maggiore nei pazienti con allergie note (incluse le allergie ai farmaci) e nei pazienti con patologie infiammatorie o del sistema immunitario (per es. lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide), così come nei pazienti con anamnesi di asma grave, eczema o altra allergia atopica. Tali medicinali devono essere somministrati solo quando sia immediatamente disponibile personale qualificato, in grado di valutare e gestire reazioni anafilattiche e anafilattoidi, e apparecchiature di rianimazione.

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-medicinali-contenenti-ferro-25102013>

## Epatite non virale con l'assunzione degli integratori alimentari OxyELITE Pro

In data 16 novembre 2013 il Ministero della Salute ha informato che attraverso il sistema INFOSAN sono stati segnalati 62 casi di epatite non virale negli Stati Uniti, un caso in Irlanda e due in Nuova Zelanda legati all'assunzione degli integratori alimentari OxyELITE Pro Super Thermo Capsules, OxyELITE Pro Ultra-Intense Thermo Capsules, OxyELITE Pro Super Thermo powder. Dalle indagini finora effettuate risulta che i prodotti non vengono venduti al dettaglio ma attraverso operatori on line, quali ad esempio Prozis.com e Integratorisportivi fitness.it. Si invitano i consumatori ad astenersi dall'acquisto e dal consumo dei suddetti prodotti, qualora dovessero reperirli in internet o attraverso altri canali di acquisto o qualora ne fossero già in possesso.

[http://www.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_1\\_1\\_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=1356](http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=1356)

## Potenziale errore nella preparazione di cabazitaxel

Una Nota Informativa importante di AIFA riporta che si sono verificati casi di ricostituzione errata di cabazitaxel, con un sovradosaggio del 15% al 20% rispetto alla dose prescritta. L'errore nella somministrazione della dose è stato causato da una inappropriata ricostituzione nella prima fase dove il volume nominale del flaconcino solvente (4,5 ml) era trasferito nel flaconcino di concentrato, invece che l'intero contenuto, causando una concentrazione più alta di cabazitaxel somministrata.

Le possibili complicanze in caso di sovradosaggio potrebbero essere rappresentate da una esacerbazione di

reazioni avverse come soppressione midollare e disturbi gastrointestinali

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/NII-Jevtana-%20cabazitaxel%20-%20potenziale%20errore%20nella%20preparazione%20di%20Jevtana-%20proposta%2018%20ottobre%202013.pdf>

## Beta-agonisti a breve durata d'azione nelle indicazioni ostetriche: importanti restrizioni d'uso

A seguito di segnalazioni di eventi cardiovascolari gravi e mortali, compresi ischemia miocardica ed edema polmonare, in associazione all'uso ostetrico, il Comitato per la Valutazione dei rischi in Farmacovigilanza (PRAC) presso l'EMA ha rivalutato il rapporto rischio/beneficio di tutti i SABA nelle indicazioni ostetriche e sono state emanate importanti restrizioni d'uso dei beta agonisti a breve durata d'azione (SABA) nelle indicazioni ostetriche quali:

- le formulazioni orali e i suppositori dei SABA non devono essere utilizzate in alcuna indicazione ostetrica.
- L'uso dei SABA per via parenterale deve essere limitato al massimo a 48 ore e somministrato con la supervisione di uno specialista nell'inibizione di parto prematuro tra la 22a e la 37a settimana di gestazione
- I SABA sono associati a gravi, talvolta fatali, eventi avversi cardiovascolari, sia della madre che del feto/neonato .
- Le formulazioni parenterali dei SABA non devono essere usate nelle donne con una storia di malattia cardiaca o nelle condizioni in cui il prolungamento della gravidanza è pericoloso per la madre per il feto.

Le restrizioni di cui sopra si riferiscono alla ritrodina (MIOLENE) e alla isossisuprina (VASOSUPRINA).

## Sindrome emofagocitica in pazienti trattati con fingolimod (Gilenya)

Due casi fatali di sindrome emofagocitica (haemophagocytic syndrome, HPS), insorti nel contesto di un'infezione, sono stati segnalati in pazienti trattati con fingolimod 0,5 mg/die rispettivamente per 9 e 15 mesi.

Clinicamente, l'HPS spesso si manifesta con febbre, astenia, epatosplenomegalia e adenopatia a volte associate a

manifestazioni più gravi quali insufficienza epatica o distress respiratorio. L'esito della HPS può essere fatale, in particolare quando una diagnosi e un trattamento appropriati siano ritardati

Una diagnosi precoce dell'HPS è importante per migliorare la prognosi, dando inizio tempestivamente al trattamento dell'HPS e della condizione sottostante, come ad esempio un'infezione virale.

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii\\_gilenya.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii_gilenya.pdf)

## Dalla letteratura:

Tollerabilità vascolare e gastrointestinale dei FANS + editoriale (Lancet 2013;382:769-79, 746-748)

Il rischio di infarto miocardico varia a seconda del FANS utilizzato (Pharmacoepidemiology and drug safety 2013;22:559-570)

L'uso di farmaci anti TNF nei pazienti con artrite reumatoide aumenta il rischio di melanoma invasivo (BMJ 2013;346:f1939)

## Segnali dal mondo:

Casi di PML da ruxolitinib (N Engl J Med 2013;369:197-198)

Come integrare la sicurezza dei farmaci con le procedure accelerate di autorizzazione (JAMA Intern Med 2013;173:1165-1166)

Segnalazioni di eventi avversi cerebro- e cardiovascolari associati all'utilizzo di triptani

(Nota Informativa Importante su Relpax - Eletriptan bromidrato - AIFA - 05/04/2013 )  
(Triptans and serious adverse vascular events: Data mining of the FDA Adverse Event Reporting System database - Cephalalgia. 2013 Aug 6 + Editoriale [Epub ahead of print])



AIMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA



NEWSLETTER A CURA DEL CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA  
2-3 /2013 DEL 30 NOVEMBRE 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](mailto:FARMACOVIGILANZA@REGIONE.EMILIA-ROMAGNA.IT); [CREVIF.FARMACOLOGIA@UNIBO.IT](mailto:CREVIF.FARMACOLOGIA@UNIBO.IT)