

Pillole di sicurezza

A CURA DEL CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA EMILIA-ROMAGNA

Numero 2/2010 del 18 giugno 2010

Il centro regionale di farmacovigilanza continua la sua attività di selezione delle principali novità internazionali per quanto riguarda le evidenze in materia di sicurezza farmacologica. Il nostro obiettivo principale rimane la salvaguardia del paziente e la diffusione di informazioni indipendenti agli operatori sanitari. In questo numero abbiamo riportato alcune novità emerse negli ultimi mesi e una rassegna delle numerose note informative importanti diffuse da AIFA negli ultimi mesi.

Da Drug safety update, anno 2010:

Natalizumab (Tysabri): il rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) aumenta dopo due anni di terapia

A livello mondiale, si sono verificati 31 casi confermati di Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML^a), fino al 20 gennaio 2010.

Il rischio di sviluppare il grave evento avverso aumenta dopo due anni di trattamento come dimostrato da 23 casi sui 31 totali verificatisi nei pazienti in trattamento da due anni o più con l'anticorpo monoclonale diretto contro l'integrina $\alpha 4\beta 1$.

Inoltre, le procedure di plasmaferesi o immunoassorbimento (PLEX/IA), eseguite per rimuovere rapidamente il Natalizumab dal corpo in seguito allo sviluppo di PML, aumentano il rischio di sviluppare la Sindrome Infiammatoria da Immunoricostruzione (IRIS^b).

Per contenere i rischi legati alla terapia con il Natalizumab, le Agenzie Regolatorie Europee e Nazionali hanno aggiornato la scheda tecnica con queste informazioni.

Alla luce di queste nuove evidenze, le Agenzie Regolatorie raccomandano di informare adeguatamente i pazienti sul rischio di PML, sottoponendo alla firma degli stessi un modello informativo (Carta di Allerta del paziente) prima di iniziare il trattamento con Natalizumab nuovamente dopo due anni, e di valutare attentamente il bilancio dei benefici e dei rischi a questi intervalli temporali.

L'EMA, l'FDA e l'AIFA consigliano, inoltre di eseguire regolari indagini con risonanza magnetica prima e durante la terapia con Tysabri

(nei tre mesi precedenti l'inizio del trattamento e successivamente ogni anno) e di eseguire una continua vigilanza clinica dei sintomi e dei segni che possano suggerire una sospetta PML. I pazienti e coloro che li assistono (accompagnatori, coniugi, familiari) devono essere informati sulla sintomatologia indicativa di PML perché possano anch'essi contribuire al monitoraggio clinico. In caso di sospetta insorgenza di PML è necessaria l'interruzione del trattamento con Tysabri.

^a**PML:** rara malattia demielinizzante a decorso progressivo, che colpisce il sistema nervoso centrale e porta solitamente alla morte o a grave disabilità. La PML è causata dall'attivazione del virus JC (John Cunningham), un poliomavirus, presente in forma latente nella maggioranza degli adulti sani.

La sintomatologia comprende: compromissione delle funzioni cognitive, disturbi della vista, emiparesi, alterazioni dello stato mentale o del comportamento.

^b**IRIS:** massiva risposta autoimmunitaria, dovuta all'esacerbazione paradossa dei sintomi di un'infezione contratta precedentemente, osservata giorni o settimane dopo la plasmaferesi o l'immunoassorbimento.

Antidepressivi e rischio di fratture

Alcuni studi epidemiologici condotti prevalentemente su pazienti con età superiore a 50 anni, mostrano un aumento del rischio di fratture in pazienti che assumono antidepressivi triciclici (TCA) o inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina (SSRI). Il meccanismo

Newsletter a cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza

2/2010 del 18 giugno 2010

Redazione a cura di:

Daniela Carati, Elisa Sangiorgi, Maria Trapanese, Servizio Politico del Farmaco, Assessorato alla Sanità, Regione Emilia Romagna
Nicola Montanaro, Domenico Motola, Chiara Biagi, CReVIF, Dipartimento di Farmacologia, Università di Bologna
dcarati@regione.emilia-romagna.it, domenico.motola@unibo.it



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA



rimane sconosciuto. Sono stati analizzati nove studi che associavano le fratture all'utilizzo di SSRI con valori di odds ratio statisticamente significativi (Odds Ratio compreso tra 1.4 (95% CI 0.93-2.24) e 2.4 (2.0-2.7). Tali studi presentavano, però, numerosi limiti quali: piccole coorti di pazienti, valutazione inadeguata dell'esposizione. Sei dei nove studi hanno mostrato un rischio maggiore associato agli SSRI rispetto ai TCA. Il rischio aumenta nei primi 6-12 mesi per poi diminuire, ma rimane elevato per i pazienti che utilizzano per periodi prolungati il farmaco.

È controverso se gli antidepressivi aumentino il rischio di cadute e se siano associati a una diminuzione della densità minerale ossea.

Considerando le evidenze disponibili, la revisione ha dimostrato la necessità di un aggiornamento del RCP con la specificazione dei dati disponibili circa l'aumentato rischio di fratture ossee con TCA e SSRI. Non sono disponibili ulteriori informazioni riguardo il meccanismo, la relazione temporale e la relazione dose risposta.

Yasmin: aggiornamento sul rischio di tromboembolismo venoso

I contraccettivi ormonali combinati (COC) sono associati a rischio di tromboembolia venosa (TEV), inclusa trombosi venosa profonda ed embolia polmonare.

L'incidenza di TEV varia a seconda del tipo di progestinico, è maggiore nel primo anno di utilizzo, ma è per tutti i COC molto bassa ed è inferiore al rischio trombotico associato alla gravidanza.

Recentemente sono stati pubblicati in letteratura due studi epidemiologici^{1,2} nei quali è stato dimostrato che il rischio di trombosi venosa in seguito alla somministrazione di Yasmin, la cui componente progestinica è il drospirenone, è superiore rispetto ai COC di II generazione (a base di levonorgestrel) [Yasmin: RR 1.64; IC95% 1.27-2.10; COC II Generazione: RR 1.7; IC95% 0.7-3.9].

Tuttavia, a causa di limiti metodologici di questi studi recenti, sono necessarie ulteriori analisi prima di poter trarre conclusioni definitive.

Le nuove evidenze andrebbero prese in considerazione dai Medici prescrittori al momento della scelta del contraccettivo per la singola paziente in relazione anche alla storia clinica personale, ai fattori di rischio ed eventuali controindicazioni.

1: Lidegaard Ø, et al. *BMJ* 2009; 339: b2890.

2: Van Hylckama Vlieg A, et al. *BMJ* 2009; 339: b2921.

Amfotericina B parenterale: rischio di overdose/sovradosaggio mortale dovuto a confusione tra le formulazioni lipidiche e desossicolata

L'Amfotericina B parenterale è disponibile come formulazione desossicolata o liposomiale ed è indicata per il trattamento delle infezioni fungine.

La dose appropriata e le modalità di somministrazione differiscono notevolmente a seconda della formulazione parenterale e pertanto non sono intercambiabili. Il sovradosaggio di Amfotericina B può provocare arresto cardiaco o cardiorespiratorio fatale.

Sono stati registrati casi di morte per overdose di Fungizone (formulazione desossicolata di Amfotericina B parenterale, dose max/die 1,5 mg / kg) somministrato per errore al posto di una formulazione liposomiale.

Pertanto, al fine di evitare il sovradosaggio accidentale, nella prescrizione, nella dispensazione e nella somministrazione gli operatori sanitari devono essere pienamente consapevoli della formulazione utilizzata e del regime di dosaggio associato ad Amfotericina B.

Dal sito Medwatch:

Agonisti del GnRH e possibile aumento del rischio di diabete e malattie cardiovascolari

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm209842.htm>

Gli agonisti del fattore di rilascio delle gonadotropine (buserelina, triptorelina, goserelina, leuprorelina) sono farmaci in grado di ridurre la secrezione ormonale di estrogeni e androgeni, utilizzati per il trattamento del carcinoma prostatico. La Food and Drug Administration (FDA) sta valutando se gli agonisti del fattore di rilascio delle gonadotropine possano incrementare il rischio di diabete e alcune malattie cardiovascolari quali attacco cardiaco, morte improvvisa, ictus in uomini in trattamento del carcinoma prostatico. L'analisi ha riguardato i dati derivanti da studi osservazionali e RCT che confrontavano gli eventi in pazienti sottoposti a terapia con analoghi del GnRH con gli eventi in pazienti sottoposti a

terapie alternative. In sei di questi studi è stato riportato un piccolo incremento di rischio di diabete o malattia cardiovascolare in pazienti sottoposti a terapia con analoghi del GnRH. Questi studi avevano però numerosi limiti quali: scarse informazioni sull'esposizione al farmaco; diversa definizione di terapia di privazione dell'androgeno (ADT), che in alcuni casi prevedeva agonisti GnRH, in altri casi antiandrogeni e in altri ancora l'asportazione dei testicoli; mancata inclusione dei casi gravi non mortali negli studi, mancanza dei fattori di rischio cardiovascolari. Tali studi, pur avendo limiti metodologici, erano statisticamente significativi. Ciò ha reso difficile la conferma di una relazione causale. Pur non affermando la correlazione tra evento e farmaco, l'FDA ritiene necessario monitorare i pazienti in trattamento per il rischio cardiovascolare o diabetico e modificare, per quanto possibile, i fattori di rischio quali fumo di sigaretta, ipertensione, colesterolo, glicemia, e peso corporeo. I pazienti non dovrebbero utilizzare GnRH senza prescrizione medica. Le raccomandazioni dell'FDA sono coerenti con quanto sostenuto da diverse società scientifiche quali: American Heart Association, American Cancer Society, e American Urological Association.

Alcuni analoghi del GnRH sono utilizzati anche nelle donne per il trattamento dell'endometriosi, per il trattamento preoperatorio in caso di fibromi uterini e nel trattamento palliativo del carcinoma mammario avanzato. Il loro utilizzo non dovrebbe essere superiore a un anno, salvo che nel caso del carcinoma mammario. L'utilizzo è previsto anche nei bambini, in caso di pubertà precoce. In questi casi non esistono studi epidemiologici sul rischio di diabete o malattie cardiovascolari in pazienti femminili e pediatrici.

Da Medicines Safety Update No. 2; 2010

Sicurezza degli acidi grassi omega 3

Le proprietà anticoagulanti dei prodotti a base di olio di pesce e il conseguente rischio emorragico suggeriscono di mantenere l'attenzione in particolare per il rischio di sanguinamento post operatorio. Molti chirurghi e anestesisti adottano già la pratica di ritardare gli interventi nel caso i loro pazienti siano in trattamento con omega 3, nonostante non vi siano linee guida a supporto. Nella letteratura medica sono riportati epistassi e facilità a ematomi, che suggerisce che questi agenti potrebbero potenziare l'azione del

warfarin e presentare un rischio per la popolazione emofilica. Gli acidi grassi omega 3 hanno effetti protettivi sul sistema cardiovascolare, dovuti, probabilmente, alla capacità di modificare la quota di fosfolipidi nella membrana piastrinica e all'inibizione della ciclo ossigenasi, con conseguente riduzione della sintesi di trombossano A2 nelle piastrine. In Australia, gli acidi grassi omega tre sono presenti in medicinali OTC e in integratori dietetici. Nel database ministeriale, dal 1987 a oggi, sono state segnalate 92 reazioni avverse, che riguardavano, in 11 casi, sanguinamento. Il rischio, relativamente modesto di sanguinamento, potrebbe aumentare in caso di assunzione di alte dosi o di utilizzo concomitante di anticoagulanti. I prodotti a base di omega 3 sono supportati da evidenze per l'utilizzo per la cardioprotezione, per l'ipertrigliceridemia, in donne che stanno pianificando o che sono in gravidanza o allattano, e bambini. È probabile che l'utilizzo sia incrementato a livello di popolazione. Le agenzie regolatorie, nonostante abbiano diffuso numerosi comunicati circa le proprietà benefiche di questi prodotti, ritengono necessario che siano accompagnati da avvertenze circa il teorico rischio di sanguinamento e le eventuali interazioni nel foglietto illustrativo.

Si suggerisce di sospendere la somministrazione dei prodotti a base di omega 3 durante eventi emorragici acuti o in pazienti ad alto rischio emorragico. Si suggerisce inoltre di sospendere la terapia 4 - 7 giorni prima delle procedure elettive ad alto rischio di sanguinamento, come accade per aspirina, clopidogrel e warfarin anche se l'infusione di olii di pesce attraverso la nutrizione parenterale non sembra causare conseguenze cliniche. Si deve considerare anche che a seguito di interventi chirurgici invasivi può aumentare il rischio di conseguenze trombotiche e di eventi cardiovascolari. I medici dovrebbero acquisire informazioni circa tutti i prodotti assunti dai loro pazienti e sarebbe ragionevole essere consapevoli circa il rischio di sanguinamento in particolare in caso di utilizzo concomitante con anticoagulanti.

Dal sito EMA:

Isotretinoina per uso orale: rischio di eritema multiforme

<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phwvp/17301110en.pdf>

I pazienti dovrebbero interrompere il trattamento con isotretinoina nel caso si sviluppi



un grave rash cutaneo e comunicarlo al loro medico.

Il PhVWP ha condotto una revisione di tre tipi di gravi reazioni cutanee correlate all'uso di isotretinoina, farmaco indicato per il trattamento dell'acne severa: sindrome di Stevens Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica ed eritema multiforme, sulla base di tutte le segnalazioni di reazioni avverse riportate a livello mondiale. Si è stabilito di non aggiungere nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto la sindrome di Stevens Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica poiché non vi sono evidenze sufficienti. La presenza di altre infezioni, l'assunzione concomitante di altri farmaci e la limitatezza nei dati non ha permesso di stabilire un'associazione causale.

Eventuali aggiornamenti saranno resi disponibili nel caso dovesse emergere un incremento nel tasso di necrolisi epidermica tossica o di SJS.

Per quanto riguarda invece l'eritema multiforme, nella metà dei casi (26) non vi erano spiegazioni alternative, in 7 casi i pazienti furono ricoverati a seguito dell'assunzione del farmaco e in 4 casi l'eritema si era ripresentato alla risomministrazione. Sono state fornite sufficienti evidenze per giustificare un'associazione causale con isotretinoina

L'eritema multiforme è una grave forma di rash cutaneo, che si manifesta inizialmente a livello degli arti, mai o piedi ma può colpire ogni parte del corpo, con macchie cutanee chiare e un rigonfiamento centrale.

La scheda tecnica del farmaco è stata aggiornata inserendo la reazione avverse eritema multiforme.

Inibitori selettivi della serotonina (SSRI) e inibitori della serotonina e adrenalina (SNRI) in gravidanza possono aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nei neonati.

Le donne dovrebbero informare medici e ostetrici nel caso abbiano fatto uso di antidepressivi nell'ultima fase della gravidanza. Una revisione di dati epidemiologici suggerisce che l'utilizzo di SSRI e SNRI in gravidanza, in particolare nell'ultimo periodo potrebbe incrementare il rischio di ipertensione polmonare congenita nei neonati. Il rischio è stimale in circa 5 casi su 1000, rispetto a 1-2 casi previsti nella

popolazione generale. Tale patologia si manifesta con una severa ipossiemia

La revisione del PhVWP ha preso in considerazione i principi attivi citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvossamina, mirtazapina, paroxetina, sertralina e venlafaxina. Sono stati considerati diversi studi tra cui uno studio epidemiologico prospettico dal Registro delle nascite svedese dal 1997 al 2005 per valutare l'uso degli SSRI durante la gravidanza e l'insorgenza di PPHN che ha confermato l'associazione e uno studio sui ratti trattati con fluoxetina in gravidanza che ha confermato l'effetto di proliferazione sulla muscolatura liscia vascolare che induce ipertensione polmonare.

Il PhVWP ha concluso la valutazione con l'aggiornamento delle schede tecniche di tutti gli antidepressivi serotoninergici, anche i SNRI, in virtù del meccanismo d'azione simile.

Dal Canadian adverse reactions newsletter (aprile 2010):

Leflunomide e rischio di neuropatia periferica

La neuropatia è un evento noto nel trattamento con farmaci antireumatici DMARDs (*disease-modifying antirheumatic drugs*) come sulfasalazina, penicillamina, cloroquina.

Negli ultimi 7 anni sono stati riportati casi di neuropatia periferica associata all'uso di leflunomide, un farmaco DMARD, indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide dell'adulto e presente sul mercato sia come specialità medicinale (Arava) sia come generico.

La neuropatia periferica è un deficit motorio del sistema nervoso periferico o del sistema nervoso autonomo. Debolezza muscolare, parestesia, paralisi flaccida e dolore o disturbi sensoriali sono i sintomi caratteristici. In diversi studi condotti l'incidenza di neurotossicità da leflunomide variava dall'1,4 al 10%. La proporzione dei pazienti per i quali si verificava un miglioramento a seguito della sospensione variava dal 37 al 100%.

Dalla data dell'autorizzazione all'immissione in commercio al 31 ottobre 2009, il Ministero della Salute canadese ha ricevuto 26 segnalazioni di neuropatia periferica associate all'uso di leflunomide comprendenti anche casi di parestesia, ipoestesia, sensazione di bruciore della pelle. 22 di queste sono state giudicate gravi. I fattori di confondimento comprendevano la presenza di altre patologie come l'artrite



reumatoide o il diabete e l'assunzione di altri farmaci (metotressato, idrossiclorochina). In 9

casi la reazione migliorò alla sospensione.

Dalla letteratura:

Aumento del rischio di morte nelle donne con carcinoma mammario trattate con tamoxifene e contemporaneamente con SSRI (paroxetina) inibitori del CYP2D6 + editoriale (BMJ 2010;340:c693 + c783)

Antimicrobici e rischio di torsione di punta (Drug Saf 2010;33:303-314)

Commenti di cautela sulla sicurezza d'uso dei beta-agonisti a lunga durata nell'asma (New Engl J Med 2010;362:1169-71 & JAMA 2010;303:1353-54)

Una serie di casi di epatopatie gravi da isoniazide (JAMA 2010;303:1471-73)

Farmaci antiepilettici e rischio di suicidio e di morte violenta (JAMA 2010;303:1401-09)

Note informative importanti di AIFA: ultime novità

- Rischio di errori di dosaggio con KEPPRA® (**levetiracetam**) soluzione orale, a seguito della modifica della scala graduata della siringa e delle nuove presentazioni per bambini.
- Informazioni di sicurezza sull'associazione dei medicinali contenenti **ritodrina** (MIOLENE) e **isossisuprina** (VASOSUPRINA) e ischemia miocardica.
- Informazioni di sicurezza sui medicinali contenenti **efedrina** per uso topico (Deltarinolo, Argotone e Rinovit) relative all'associazione tra efedrina ed ischemia miocardica.
- Rischio di reazioni di ipersensibilità a seguito della infusione di **bevacizumab** (Avastin)
- Revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti **bufexamac** a causa del rischio di allergie da contatto.
- Nuovi casi di reazioni gravi di ipersensibilità, inclusa anafilassi, riportata in pazienti che ricevevano **panitumumab** (Vectibix), alcuni dei quali con esito fatale.
- Limitazione della somministrazione di **palifermin** (Kepivance) ai pazienti sottoposti sia a radioterapia sia a chemioterapia come regime di condizionamento prima del trapianto di cellule staminali autologhe.
- Aggiornamento sull'interazione tra clopidogrel e PPI: solo l'uso concomitante con omeprazolo o esomeprazolo dovrebbe essere evitato

- Compromissione renale ed insufficienza renale in pazienti trattati con **acido zoledronico** (Aclasta) per via endovenosa
- Revoca dell'AIC di "Tinset prima infanzia 0,25% gocce orali sospensione" per assenza di significativo beneficio terapeutico e rischio di sovradosaggio per errore di somministrazione per la presenza in commercio di due confezioni con la stessa forma farmaceutica (gocce orali) ma a differenti concentrazioni (0.25% e 2.5%)
- **Buflomedil**: rivalutazione completa dei dati di sicurezza con modifica del RCP con restrizione delle indicazioni terapeutiche e necessità di monitorare la funzionalità renale.
- Possibile rischio di neoplasia in pazienti che utilizzano il Regranex (**becaplermina**)
- Ritiro di tutti i medicinali contenenti **benfluorex** nell'Unione Europea a causa del rischio di valvulopatia cardiaca
- Revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti **bufexamac** a causa del rischio di allergie da contatto.
- Nuovi casi di reazioni gravi di ipersensibilità, inclusa anafilassi, riportata in pazienti che ricevevano **panitumumab** (Vectibix), alcuni dei quali con esito fatale.
- Limitazione della somministrazione di **palifermin** (Kepivance) ai pazienti sottoposti sia a radioterapia sia a chemioterapia come regime di condizionamento prima del trapianto di cellule staminali autoloahe.

Aggiornamento AIFA delle informazioni di sicurezza sull'uso inappropriato e su errori nell'applicazione di Exelon® cerotto transdermico.

Nota informativa importante del 5/05/2010

Sono stati segnalati errori nell'applicazione e uso inappropriato (frequenza di somministrazione, modalità di applicazione e dosi somministrate) di Exelon® cerotto transdermico, che hanno causato sovradosaggio con rivastigmina. Le cause segnalate sono la mancata rimozione del cerotto, l'applicazione contemporanea di più di un cerotto, l'applicazione in zone non idonee o nella stessa area per diverse settimane, il taglio del cerotto in diversi pezzi e errori di dosaggio (prescrizione/dispensazione). I sintomi riportati in associazione al sovradosaggio includono nausea, vomito, diarrea, ipertensione e allucinazioni, bradicardia e/o sincope, che possono essere associati a conseguenze cliniche anche gravi. In caso di sovradosaggio, tutti i cerotti di Exelon® devono essere immediatamente rimossi.

Rischio di grave peggioramento dell'asma associato ai beta agonisti a lunga durata d'azione (LABAs)

Dal sito Medwatch 06/03/2010

La FDA ha emanato un comunicato relativo al rischio di grave peggioramento dei sintomi dell'asma, che può portare a ospedalizzazione e morte in pazienti adulti e pediatrici che LABAs. L'uso in monoterapia è controindicato, non devono essere utilizzati se la patologia è sufficientemente controllata con corticosteroidi per via inalatoria, e devono essere usati esclusivamente come terapia addizionale in pazienti in cui i corticosteroidi non siano sufficienti. Una volta raggiunto il controllo dell'asma, i pazienti dovrebbero essere monitorati e dovrebbe essere presa in considerazione la sospensione del trattamento coi LABAs.

6

Newsletter a cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza

2/2010 del 18 giugno 2010

Redazione a cura di:

Daniela Carati, Elisa Sangiorgi, Maria Trapanese, Servizio Politica del Farmaco, Assessorato alla Sanità, Regione Emilia Romagna
Nicola Montanaro, Domenico Motola, Chiara Biagi, CReVIF, Dipartimento di Farmacologia, Università di Bologna
dcarati@regione.emilia-romagna.it, domenico.motola@unibo.it