

PILLOLE DI SICUREZZA

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

Numero 1/2014

Il significativo risultato raggiunto dalla nostra Regione in merito alla numerosità e alla qualità del dato delle reazioni avverse nel 2013, con l'incremento del 58% di reazioni avverse segnalate rispetto al 2012 (3136 ADR nel 2013 vs 1984 ADR nel 2012) è un traguardo mai raggiunto nella storia della farmacovigilanza in Emilia-Romagna. Buona parte di questo risultato dipende dalla spinta data dai progetti di farmacovigilanza attiva finanziati da AIFA e coordinati dalla Regione, ma soprattutto sono stati i Responsabili di farmacovigilanza delle Aziende sanitarie a stimolare gli operatori, attraverso corsi, bollettini, contatti per comunicare le reazioni avverse di cui sono venuti a conoscenza. Il trend positivo continua anche nei primi 5 mesi del 2014, con un aumento del 15% rispetto allo stesso periodo del 2013. I progetti multicentrici portati avanti negli anni 2012 e 2013 sono stati presentati in un convegno pubblico tenutosi presso la sede regionale il 18 giugno scorso, alla presenza di AIFA e delle altre Regioni. Tale giornata ha permesso di condividere risultati importanti e ha dato numerosi spunti di riflessione per il futuro.

In questo numero riportiamo alcune significative comunicazioni di sicurezza derivanti dai principali bollettini internazionali in merito alla controindicazione all'uso combinato di farmaci del sistema renina-angiotensina, al rischio di gravi reazioni allergiche da ferumoxitolo, ad alcuni casi di insufficienza epatica acuta con quetiapina, al rischio di sindrome DRESS con azitromicina, ai risultati dello studio di confronto tra dabigatran e warfarin e al rischio cardiovascolare con ranelato di stronzio. Ricordiamo l'importanza di trasmettere le informazioni di sicurezza a tutti gli operatori sanitari interessati.

In questo numero:

- * **Controindicazioni all'uso combinato di farmaci attivi sul sistema renina angiotensina**
- * **Ferumoxitolo: gravi reazioni di ipersensibilità**
- * **Quetiapina e insufficienza epatica acuta**
- * **Sindrome DRESS con azitromicina**
- * **Dabigatran vs warfarin: i risultati dello studio Medicare**
- * **Ranelato di stronzio: rischio cardiovascolare e tromboembolico**
- * **Alcune note informative importanti di AIFA**



NEWSLETTER A CURA DEL CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA
1/2014 DEL 30 GIUGNO 2014

REDAZIONE A CURA DI: ELISA SANGIORGI, LOREDANA OSBELLO, DANIELA CARATI, CHIARA BIAGI, ELENA BUCCELLATO, MAURO MELIS, DOMENICO MOTOLA, MARIA TRAPANESE.

PER CONTATTARCI: FARMACOVIGILANZA@REGIONE.EMILIA-ROMAGNA.IT; CREVIF.FARMACOLOGIA@UNIBO.IT

Sindrome DRESS con azitromicina

L'azitromicina è un antibiotico macrolide ampiamente prescritto e comunemente utilizzato per il trattamento di molteplici infezioni. La reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, conosciuta con la sigla DRESS (*Drug Reaction with Eosynophilia and Systemic Symptoms*), è una reazione spesso di grado severo, caratterizzata da eruzione cutanea, eosinofilia, linfadenopatia, febbre e sintomi sistemici anche multi organo ed è più frequente nei pazienti trattati con farmaci antiepilettici. A differenza di altre reazioni cutanee gravi, quali la sindrome di Steven Johnson e la necrolisi epidermica tossica, la DRESS non è riportato nel RCP del farmaco. Il Ministero della Salute canadese ha ricevuto una segnalazione di reazione DRESS in un paziente trattato con azitromicina e altri casi sono presenti in letteratura.

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v24n2-eng.pdf

Controindicazioni all'uso combinato di farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina

Un revisione sistematica europea, comprendente studi su coorti molto ampi quali ON-TARGET, ALTITUDE, VA NEPHRON, ha mostrato che la combinazione di più farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina (sartani, ACE inibitori e aliskiren) è controindicata e può incrementare il rischio di iperkaliemia, ipotensione e diminuita funzione renale. Una particolare attenzione è necessaria per i pazienti con nefropatia diabetica, già predisposti allo sviluppo di iperkaliemia. L'aliskiren non deve essere associato ad ACE inibitori o sartani nei pazienti con insufficienza renale o diabete. Non è stato rilevato nessun beneficio derivante dall'uso in combinazione; fanno eccezione i pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia, che necessitano di un monitoraggio della kaliemia, della pressione arteriosa e della funzione renale.

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con428334.pdf>

Ferumoxitolo: gravi reazioni di ipersensibilità

Le reazioni di ipersensibilità, potenzialmente fatali, con i prodotti a base di ferro per via endovenosa sono note. L'Agenzia Europea dei Medicinali sta valutando il rischio di reazioni di ipersensibilità a seguito della somministrazione di ferumoxitolo, approvato nel 2012 nell'Unione Europea per il trattamento endovenoso dell'anemia da carenza di ferro in pazienti adulti con malattia renale cronica.

In attesa dei risultati, l'EMA raccomanda che le stesse indicazioni per la gestione del rischio di reazioni allergiche associate alla somministrazione dei medicinali contenenti ferro per via endovenosa siano applicate anche al ferumoxitolo, ovvero:

- non somministrare il ferumoxitolo in pazienti con storia di ipersensibilità al ferro, allergie note, malattie autoimmuni, asma severa, dermatite atopica;
 - somministrare ferumoxitolo solo in presenza apparecchiature per la rianimazione e di personale in grado di gestire reazioni anafilattiche;
 - monitorare i pazienti per almeno 30 minuti dopo la somministrazione del farmaco;
- informare i pazienti della necessità di contattare immediatamente il medico in presenza di sintomi rilevanti.

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con428334.pdf>

Dabigatran vs warfarin: i risultati dello studio Medicare

La FDA ha recentemente completato uno studio di confronto tra l'anticoagulante dabigatran (Pradaxa®) e il warfarin (Coumadin® e generici) per il rischio ischemico, emorragia cerebrale, sanguinamento gastrointestinale, infarto del miocardio e morte. Entrambi i farmaci sono indicati nella prevenzione dell'ictus e formazione di coaguli nella fibrillazione atriale non valvolare. I risultati al follow-up sono riferiti ad una coorte molto ampia di pazienti (134.000) di età ≥ 65 anni e hanno mostrato che il dabigatran è associato a un minor rischio di formazione di coaguli, emorragia cerebrale e morte rispetto al warfarin, ma, al contempo, emerge un rischio maggiore di sanguinamento gastrointestinale. Il rischio di infarto del miocardio è simile tra i due gruppi. La conclusione dell'FDA è che il dabigatran ha un profilo rischio/beneficio favorevole e che non occorre alcuna modifica degli stampati. È necessario che i pazienti non sospendano la terapia con i farmaci anticoagulanti senza aver avvisato il loro medico poiché il rischio di ictus potrebbe aumentare e portare a disabilità permanente o morte. I prescrittori devono monitorare l'aderenza al trattamento da parte dei pazienti.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm>

Quetiapina e insufficienza epatica acuta

La quetiapina è un antipsicotico atipico indicato per la gestione dei sintomi della schizofrenia e per il trattamento acuto degli episodi depressivi associati al disturbo bipolare. Inoltre è indicato per il sollievo sintomatico della depressione maggiore a seguito di fallimento o intolleranza nel trattamento con antidepressivi disponibili. A settembre 2013, il Ministero della Salute canadese aveva ricevuto 3 segnalazioni di insufficienza epatica, definita come lo sviluppo di un danno epatico severo accompagnato dal prolungamento del tempo di protrombina (INR>1,5), in pazienti trattati con quetiapina. Si tratta di un farmaco metabolizzato in maniera estensiva dal fegato e il RCP riporta tra gli effetti collaterali l'aumento delle transaminasi in alcuni pazienti trattati, ma non l'insufficienza epatica.

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v24n2-eng.php#article1

Ranelato di stronzio: rischio cardiovascolare e tromboembolico

Il Riassunto delle caratteristiche del prodotto del ranelato di stronzio è stato aggiornato con le informazioni sul profilo rischio/beneficio del farmaco, fornite dall'Agenzia regolatorie australiana. Lo stronzio ranelato è utilizzato per trattare osteoporosi grave in donne postmenopausa e uomini ad alto rischio di fratture. I dati dei trial mostrano un rischio statisticamente significativo di infarto del miocardio e di tromboembolismo venoso nei pazienti trattati con stronzio ranelato rispetto ai trattati con placebo (5,7 per 1000 pazienti anno vs 3,6 per 1000 pazienti anno), con un RR di 1,6 (95% CI 1,07–2,38).

Le modifiche includono le informazioni seguenti: il farmaco deve essere utilizzato solo se tutti gli altri trattamenti disponibili sono considerati inadatti per controindicazioni o intolleranza; è necessario monitorare e aggiornare i dati provenienti dalle reazioni avverse. Il farmaco non deve essere utilizzato nei pazienti affetti da, o con storia di ischemia del miocardio, ictus, ipertensione non controllata, tromboembolismo venoso, embolia polmonare. Inoltre è controindicato nei pazienti immobilizzati e dovrebbe essere utilizzato con cautela nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare quali ipertensione, diabete, iperlipidemia, fumo di sigaretta. I pazienti necessitano di un monitoraggio semestrale e devono essere avvertiti del rischio di eventi cardiovascolari e di trombosi venosa.

http://www.tga.gov.au/hp/msu-2014-06.htm#.U7F51JR_uS8

Alcune note informative importanti dell'AIFA

Modifica della via di somministrazione del Konakion (26/06/2014)

Durante il trattamento con Konakion® sono stati segnalati casi in cui la somministrazione intramuscolare determinava un effetto di deposito ed un rilascio continuato di vitamina K che potevano causare difficoltà in fase di ripristino del trattamento anticoagulante oltre ad un possibile rischio di formazione di ematomi. Dopo valutazione dei dati scientifici presenti in letteratura e di quelli di farmacovigilanza, si è ritenuto necessario, a tutela della sicurezza dei pazienti, modificare la via di somministrazione parenterale autorizzata da intramuscolare ad endovena.

Rischio di esposizione accidentale a Fentanil cerotto transdermico (16/06/2014)

Continuano ad essere segnalati casi di esposizione accidentale a fentanil per via transdermica in soggetti non utilizzatori del cerotto, specialmente nei bambini. Per prevenire il potenziale pericolo per la vita a seguito di esposizione accidentale a fentanil, si ricorda agli operatori sanitari l'importanza di fornire informazioni chiare ai pazienti e a chi si prende cura di loro (caregivers) sul rischio di trasferimento accidentale del cerotto, ingestione accidentale dei cerotti e sulla necessità di smaltire i cerotti in modo appropriato.

Raccomandazioni per l'uso sicuro di ivabradina (11/06/2014)

I risultati preliminari dello studio SIGNIFY hanno mostrato un aumento lieve, ma statisticamente significativo, del rischio combinato di morte cardiovascolare e infarto miocardico non fatale con ivabradina in confronto con placebo in un sottogruppo di pazienti con angina sintomatica di classe CCS II o superiore. Gli esiti avversi cardiovascolari sono associati ad una frequenza cardiaca target inferiore a 60 bpm. Il trattamento deve essere interrotto se la frequenza cardiaca a riposo diventa troppo bassa o se persistono i sintomi di bradicardia. La dose iniziale raccomandata di ivabradina è di 5 mg due volte al giorno, mentre quella di mantenimento non deve superare i 7,5 mg due volte al giorno. L'uso combinato di ivabradina con calcioantagonisti che riducono la frequenza cardiaca come verapamil o diltiazem deve essere evitato. In corso di trattamento, i pazienti devono essere attentamente monitorati per il possibile verificarsi di frequenze cardiache a riposo troppo basse o sintomi di bradicardia.

Ketoprofene ad uso topico e rischio di reazioni di fotosensibilizzazione (06/06/2014)

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha condotto nel 2010 una revisione scientifica dei dati di sicurezza e di efficacia dei medicinali contenenti ketoprofene per uso topico, a seguito delle segnalazioni di reazioni avverse di fotosensibilizzazione e di co-sensibilizzazione con l'octocrilene (filtro UV appartenente alla famiglia dei cinnamati presente in vari prodotti cosmetici). Il CHMP ha evidenziato che i casi di fotosensibilità da ketoprofene per uso topico si verificano in seguito alla fotodegradazione del ketoprofene stesso alla luce solare, anche in caso di cielo coperto. Tale reazione avversa, anche se rara, è stata grave nella maggior parte dei casi, richiedendo l'ospedalizzazione, l'interruzione del lavoro.

Attenzione al corretto dosaggio di budesonide ad uso pediatrico (28/05/2014)

L'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA ha ricevuto segnalazione di un possibile rischio di confusione, nella prescrizione di medicinali contenenti budesonide, nella forma farmaceutica sospensione da nebulizzare, e nella relativa dispensazione da parte del farmacista. Attualmente sono presenti sul mercato più prodotti contenenti budesonide in fiale per aerosol e alcuni di essi riportano nella denominazione la quantità di principio attivo espressa in mg (0,25 mg e 0,5 mg) su unità di volume (1 ml) mentre altri riportano la quantità doppia di principio attivo (0,5 e 1,0 mg) riferita però al volume totale del contenitore che è di 2 ml. Si raccomanda ai medici di specificare sempre il dosaggio di budesonide per unità di volume, in accordo con la posologia pediatrica. Si raccomanda ai farmacisti di prestare attenzione, all'atto della dispensazione, alle prescrizioni pediatriche di budesonide sospensione da nebulizzare e, in particolare, alla quantità del principio attivo prescritta, in riferimento al volume.