

FOCUS

farmacovigilanza

► GENNAIO 2013 ◀



La fretta può essere dannosa alla salute

Silvio Garattini

direttore Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

Ogni intervento medico, per quanto sia positivo, ha sempre purtroppo una contropartita di segno contrario. In altre parole, ogni beneficio si accompagna a un rischio.

E' quindi molto difficile da parte di chi deve decidere sulla commercializzazione di un nuovo farmaco (EMA in Europa, FDA negli Stati Uniti) contemperare due esigenze legittime ma opposte: mettere a disposizione dei pazienti il più presto possibile un nuovo farmaco e al tempo stesso essere sicuri di non danneggiare gli stessi pazienti a causa degli effetti tossici del farmaco.

Il problema è ancor più di difficile soluzione se si considera che gli studi clinici controllati e randomizzati – i *trial* su cui si basa l'approvazione di un nuovo farmaco – sono essenzialmente finalizzati a determinare l'esistenza di un beneficio, ma non hanno la capacità di identificare il rischio. Infatti gli effetti tossici dei farmaci possono essere i più strani e inattesi e possono manifestarsi solo nel tempo. Quindi la loro identificazione richiede un maggior numero di pazienti e un'osservazione molto più prolungata rispetto a quanto solitamente si fa negli studi clinici controllati. Inoltre, mentre i benefici sono spesso evidenti, gli effetti tossici a volte si possono confondere con le conseguenze della malattia e quindi sono più difficili da identificare.

Pertanto, nel processo di sviluppo di un nuovo farmaco, il pendolo può oscillare fra la necessità di valutare il prodotto nei pazienti il più presto possibile dopo gli studi pre-clinici e la prudenza che richiede ulteriori prove e accertamenti, dilazionando la disponibilità del farmaco per la clinica.

La crisi economica e la mancanza di innovazione ha spinto la FDA a creare percorsi preferenziali per tutti quei farmaci che, almeno in teoria, potrebbero soddisfare impor-

Il successo del nostro sito farmacovigilanza.eu

Nel mese di gennaio 2013 è quintuplicato il numero degli iscritti alla newsletter elettronica di Farmacovigilanza (www.farmacovigilanza.eu). Sono ora oltre 1.500 gli operatori sanitari (medici, infermieri, farmacisti) che ricevono ogni quindici giorni un aggiornamento di qualità sulle notizie di farmacovigilanza: dalle comunicazioni delle Agenzie regolatorie (FDA, EMA, AIFA) alle news dalla letteratura più recente, ai contenuti di *Focus Farmacovigilanza*.

Questo picco di iscrizioni è stato reso possibile da una importante attività di promozione via email che ha sensibilizzato gli operatori sanitari ai temi della farmacovigilanza, invitandoli a visitare il sito. Così nell'arco di pochi giorni il nostro sito è passato dai 300 visitatori giornalieri medi a 1.800 visitatori, con una vetta di 2.200 in una sola giornata. Per rendersi conto dell'interesse degli operatori sanitari al nostro sito basti dire che nei primi 29 giorni di gennaio ci sono stati 6.363 visitatori, mentre nella sola settimana successiva all'invio dell'email i visitatori sono stati 14.398.

Il sito viene aggiornato quotidianamente con i lanci dalle Agenzie regolatorie e ogni settimana con le notizie dalla letteratura scientifica. A ogni uscita di *Focus Farmacovigilanza* vengono pubblicati tutti i contenuti, archiviati con parole chiave: in tal modo si ha a disposizione una vera e propria banca dati di notizie di farmacovigilanza facilmente consultabile con lo strumento "cerca".

Il prossimo obiettivo è di andare online nell'ormai prossima primavera con la versione in inglese, che consentirà di allargare lo sguardo a livello internazionale.

La speranza è che tutti i lettori di *Focus* visitino il sito e lo trovino utile per la propria professione, l'invito è che ci mandino i propri commenti per migliorarlo.

Pietro Dri

Sommario

- 2 **Gusto e olfatto, quando i farmaci fanno perdere i sensi**
- 3 **Segnali di danno renale per il dronedarone**
- 6 **Non consigliabile nel bambino l'accoppiata paracetamolo ibuprofene**
- 7 **Orazio, 80 anni e molti farmaci in terapia, viene ricoverato per una tireotossicosi**

tanti bisogni di salute in pazienti che hanno poche alternative disponibili. Nel 2011 la procedura veloce cosiddetta "fast track" è stata accordata a ben 16 dei 35 nuovi prodotti presentati dalle aziende farmaceutiche. La rivista scientifica *JAMA*, organo ufficiale dei medici statunitensi, propone a titolo d'esempio le modalità con cui sono stati approvati tre dei 16 farmaci valutati con procedura veloce.

Vantenatib è un nuovo farmaco antitumorale che è stato studiato in un solo *trial* (normalmente ne vengono richiesti almeno due) su 331 pazienti con un tumore avanzato alla tiroide. Lo studio mostra un rallentamento della pro-

>> segue a pagina 8



Alterazioni del gusto e dell'olfatto indotte da farmaci

Le alterazioni del gusto e dell'olfatto sono un evento avverso comune di molti farmaci, a volte inatteso, che può avere ripercussioni importanti sulla qualità di vita

Le alterazioni del gusto e dell'olfatto causate da farmaci sono un'evenienza piuttosto comune nella pratica clinica con incidenza stimata tra il 2 e il 5%.

Molti farmaci (o classi di farmaci) sono stati associati a questi eventi avversi, tra i quali ACE-inibitori, antibiotici betalattamici, biguanidi, clorexidina, oppioidi, inibitori delle proteasi e altri antivirali sebbene una stima effettiva dell'incidenza per ciascuno di essi non sia al momento disponibile.¹

Poiché i disturbi del gusto e dell'olfatto non sono condizioni pericolose per la vita del paziente, sono spesso sottovalutate, trascurate dagli operatori sanitari e quindi scarsamente segnalate all'autorità competente per la farmacovigilanza. Tuttavia, questi eventi possono avere ripercussioni negative sulla qualità della vita: infatti la capacità di ottenere piacere dal cibo e la possibilità di mantenere abitudini sociali legate all'alimentazione possono essere compromesse dall'avversione alle pietanze, con conseguenti disturbi dell'umore e difficoltà a mantenere le relazioni interpersonali.

Le alterazioni del gusto e dell'olfatto possono giocare inoltre un ruolo importante nell'eziologia della malnutrizione che colpisce circa il 40% dei pazienti ospedalizzati.^{2,3}

“ Non esiste un trattamento standard per questi disturbi, può essere opportuno sospendere il farmaco ”

I meccanismi alla base dei disturbi

In generale, i meccanismi alla base di questi eventi possono essere classificati in due gruppi: meccanismi diretti, derivati cioè da un'azione diretta del farmaco (interazioni farmaco-recettore, alterazioni del potenziale di azione nelle membrane cellulari di neuroni afferenti ed efferenti, interferenze con la neurotrasmissione e alterazioni delle connessioni tra le reti neurali nelle regioni cerebrali associate con la codifica e la modulazione sensoriale); meccanismi indiretti che sono conseguenze di effetti collaterali del farmaco (limitato accesso delle sostanze chimiche ai recettori di senso come nel caso di secchezza delle fauci, congestione nasale, chiusura delle papille gustative, infezione o infiammazione, alterazioni elettrolitiche dell'ambiente nel quale si trovano i recettori sensoriali, quali per esempio l'alterazione dei costituenti di saliva e muco). Tuttavia gli studi che hanno investigato i meccanismi tramite i quali singoli farmaci possono indurre disgeusia o disosmia sono molto scarsi.¹

Le segnalazioni in Italia

Uno studio condotto sul database italiano delle segnalazioni spontanee di reazione avversa ai farmaci pubblicato nel 2011 ha rilevato 182 casi di alterazioni del gusto e dell'olfatto.⁴ Tra le classi di farmaci maggiormente segnalate ci sono gli antibiotici macrolidi, gli antimicotici come la terbinafina, i fluorochinoloni e gli inibitori delle protein-chinasi. Da notare come nella maggioranza dei casi soprattutto le condizioni di alterazione dell'olfatto non siano riportate nella scheda tecnica dei farmaci sospettati di aver causato la reazione avversa oppure siano descritti solo come condizioni transitorie.

In realtà molti casi segnalati nella banca dati italiana sono caratterizzati da tempi di guarigione piuttosto lunghi o addirittura sembrano essere effetti permanenti. Per esempio in un caso di disgeusia associato a claritromicina la reazione aveva esito "persistente" do-

po 245 giorni dalla sospensione del trattamento; in un altro caso un disturbo dell'olfatto, probabile conseguenza di una mucosite attribuita a sunitinib in un paziente con carcinoma renale, "non era ancora risolto" 287 giorni dopo l'insorgenza.

In alcune situazioni, il disturbo sensoriale ha comportato l'interruzione del trattamento, compromettendo il buon esito della terapia. Nel 13,7% dei pazienti le alterazioni del gusto e dell'olfatto si sono presentate contemporaneamente, e questa percentuale sale al 44% quando il farmaco sospetto è un antibiotico macrolide.

Alcuni attribuiscono il manifestarsi contemporaneo dei disturbi del gusto e dell'olfatto alla disposizione anatomica delle fibre di trasmissione sensoriale pertinenti a entrambi i sensi,⁵ sebbene questo sia in contrasto con i risultati di altri studi.⁶

Non esiste un trattamento standard per questi disturbi. Quando è possibile farlo, in considerazione del bilancio beneficio-rischio, può essere opportuno sospendere la somministrazione del farmaco sospetto, sebbene non ci siano garanzie dell'efficacia di questo intervento.¹

In conclusione, le alterazioni del gusto e dell'olfatto sono un evento avverso comune di molti farmaci, a volte inatteso, che può avere ripercussioni importanti sulla qualità di vita. I medici dovrebbero essere allertati sul significato clinico di queste reazioni avverse a farmaco e sull'importanza di segnalarle all'autorità sanitaria competente.

Marco Tuccori

Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana,
Centro Regionale Toscano
di Farmacovigilanza

Bibliografia

- Otolaryngol Clin N Am 2004;37:1229-54.
- Oncologist 2010;15:913-20. CDI ■■■
- Bone Marrow Transplant 2002;30:785-92. CDI NS
- Drug Saf 2011;34:849-59. CDI □□□
- J Neurol 2010;257:130-8. CDI NS
- Behav Neurosci 2010;124:256-64. CDI NS



Danno renale da dronedarone

Oltre all'aumento della creatinemia il farmaco può causare casi di insufficienza renale acuta

I dronedarone è un antiaritmico approvato dall'EMA nel 2009 per il trattamento di alcune forme di fibrillazione atriale.¹ Nel rapporto scientifico dell'EMA a sostegno della sua autorizzazione al commercio si dichiara che il farmaco è meno efficace ma più sicuro dell'amiodarone.

Profilo di sicurezza

L'esperienza pre marketing del dronedarone non aveva fatto emergere rischi di tossicità polmonare, epatica, oculare e a carico del sistema nervoso centrale, facendo ben sperare rispetto al profilo meno favorevole dell'amiodarone. Dopo la sua commercializzazione, il farmaco è stato però associato a gravi problemi di sicurezza epatica² e polmonare³, motivo che ha indotto l'EMA ad avviare nel 2011 una revisione del suo rapporto beneficio/rischio. Inoltre, nel luglio 2011 lo studio clinico PALLAS (condotto su pazienti con fibrillazione atriale permanente) è stato interrotto a causa di un eccesso di gravi reazioni avverse cardiovascolari nei pazienti trattati con dronedarone rispetto al placebo. Sebbene il dronedarone non sia stato autorizzato per l'indicazione oggetto dello studio PALLAS, l'EMA ha esteso la propria revisione in corso, così da valutare anche la sicurezza cardiovascolare e pubblicando gli esiti nel settembre 2011,⁴ con restrizioni d'uso e raccomandazioni di sicurezza.

Che cosa c'è di nuovo?

Dall'analisi periodica delle schede di segnalazione spontanea contenute nella Rete nazionale di farmacovigilanza dell'AIFA, è emerso un segnale di sicurezza sul danno renale da dronedarone. Tale segnale è stato approfondito dal Centro Regionale di Farmacovigilanza dell'Emilia-Romagna che ha pubblicato un approfondimento in italiano⁵ e, insieme al Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia, un articolo sul *British Journal of Clinical Pharmacology*.⁶ Il Riassunto delle caratteristiche del prodotto del dronedarone riporta l'aumen-

to della creatinina come unica reazione avversa renale, prevedendo un controllo prima e 7 giorni dopo l'inizio della terapia, con nuova misurazione in caso di incremento della creatinemia. Quest'ultimo andrebbe incontro a *plateau* dopo 7 giorni di terapia, senza compromettere la funzionalità renale.

Sebbene uno studio condotto su soggetti sani abbia mostrato che il dronedarone, come l'amiodarone, inibisce parzialmente il trasporto tubulare della creatinina determinando quindi un aumento della creatinemia senza riduzione della funzione renale,⁷⁻⁸ il successivo studio PALLAS ha riportato una maggiore frequenza di reazioni avverse da farmaco renali nel gruppo del dronedarone. Nel dicembre 2011, l'EMA ha deciso di aspettare a prendere provvedimenti in merito per eseguire le prove necessarie a distinguere tra casi in cui l'incremento di creatinina sierica raggiunge una fase di *plateau* e casi in cui continua invece ad aumentare portando a un danno renale.⁹

I dati italiani

Al 31 dicembre 2011, la Rete nazionale di farmacovigilanza conteneva 55 segnalazioni sul dronedarone, 9 riguardavano reazioni avverse renali: 4 casi di insufficienza renale acuta, 2 di insufficienza renale e 3 di incremento della creatinemia. Tutte le segnalazioni sono state fatte da medici specialisti e ospedalieri (provenienti da varie regioni italiane) tra ottobre 2010 e dicembre 2011. L'età dei pazienti (6 femmine e 3 maschi) era compresa tra 61 e 84 anni. Nella maggior parte dei casi, la reazione avversa si è manifestata entro 13 giorni (da 6 giorni a 2 mesi) dall'inizio della terapia. Tranne in un caso, tutte le segnalazioni di insufficienza renale acuta e insufficienza renale hanno richiesto l'ospedalizzazione o il suo prolungamento. In 7 casi, il dronedarone era l'unico farmaco sospetto. In 8 casi c'erano farmaci concomitanti al dronedarone, ma solo per 3 di essi il Riassunto delle caratteristiche del prodotto riportava l'insufficienza renale acuta come possibile reazione avversa. Per tutte le segnalazioni, eccetto una, è stato riportato il miglioramento alla sospensione della terapia. Com'è noto, le analisi sulla segnalazio-

ne spontanea possono generare segnali di allarme che, però, devono essere confermati con studi metodologicamente più complessi e attendibili. In questo caso, l'età avanzata dei pazienti, le comorbidità e i farmaci concomitanti potrebbero avere favorito la comparsa dell'insufficienza renale. D'altro canto, in gran parte delle segnalazioni il dronedarone era l'unico farmaco sospetto e la sospensione del trattamento ha comportato la regressione della reazione avversa, con ritorno della creatinina a valori normali. Infine, anche il numero dei casi (apparentemente esiguo) non è trascurabile se si tiene conto dei bassi consumi di questo farmaco (0,1 DDD/1.000 abitanti die)¹⁰ e della sotto segnalazione in farmacovigilanza. Il profilo di sicurezza del dronedarone è molto critico e ancora in evoluzione. I dati di questa indagine si sommano ai problemi di sicurezza cardiovascolare, epatica e polmonare già noti e, oltre a deludere ulteriormente le aspettative iniziali su questo farmaco antiaritmico, suggeriscono la necessità di rivalutare nuovamente il suo rapporto rischio/beneficio.

In attesa di ulteriori prove, sarebbe opportuno eseguire un controllo dei fattori di rischio¹ nei pazienti che iniziano una terapia con dronedarone e che prescrittori e utilizzatori ponessero attenzione anche alla possibile comparsa di insufficienza renale associata all'uso del dronedarone.

Domenico Motola, Elena Buccellato e Chiara Biagi

CreVIF, Centro Regionale di Valutazione e Informazione sui Farmaci, Dipartimento di Farmacologia Università di Bologna

Bibliografia

1. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
2. *Reactions Weekly* 2011;[1344]:14-15. **CDI NS**
3. *Arch Intern Med* 2012;172:516-7. **CDI □□□**
4. EMA/CHMP/718819/2011 www.ema.europa.eu
5. Segnali di Farmacovigilanza AIFA 2011 www.agenziafarmaco.gov.it
6. *Brit J Clin Pharmacol* 2012;DOI:10.1111/bcp.12005. **CDI □□□**
7. *Brit J Clin Pharmacol* 2007;64:785-91. **CDI ■■■■**
8. *Clin Med Insights Cardiol* 2011;5:103-19. **CDI □□□**
9. EMA/905311/2011 www.ema.europa.eu
10. Rapporto OsMed 2012.



Acido acetilsalicilico e maculopatia degenerativa della retina

L'uso regolare di acido acetilsalicilico per diversi anni sembra associarsi a un aumentato rischio di maculopatia degenerativa senile.

Sulla base dell'invecchiamento della popolazione e quindi dell'aumento della maculopatia senile e dell'uso di farmaci in maniera cronica, come il ricorso all'acido acetilsalicilico a scopo cardioprotettivo o antinfiammatorio, alcuni oculisti della Wisconsin School of Medicine and Public Health, hanno condotto uno studio longitudinale di popolazione esaminando ogni 5 anni per un periodo di 20 anni 4.926 soggetti che avevano fra i 43 e gli 86 anni al momento dell'arruolamento.¹ I dati relativi all'uso di acido acetilsalicilico erano derivati dalla risposta a una domanda che veniva posta ai controlli e che riguardava l'uso del farmaco almeno due volte a settimana per più di tre mesi.

Il follow up medio è stato di 14,8 anni, durante i quali sono stati registrati 512 casi incidenti di maculopatia degenerativa precoce (su 6.243 visite-persona a rischio) e 117 casi incidenti di maculopatia degenerativa tardiva (su 8.621 visite-persona a rischio). L'uso regolare di acido acetilsalicilico dieci anni prima della diagnosi si associava a un aumento del rischio di maculopatia degenerativa tardiva (hazard ratio 1,63, limiti di confidenza al 95% da 1,01 a 2,63, $p=0,05$) con un'incidenza stimata di 1,76% negli utilizzatori rispetto a 1,03% nei non utilizzatori. La forma di malattia associata all'uso di acido acetilsalicilico era quella neovascolare (hazard ratio 2,20, limiti di confidenza al 95% da 1,20 a 4,15, $p=0,01$) e non quella atrofica (hazard ratio 0,66, limiti di confidenza al 95% da 0,25 a 1,95, $p=0,45$).

Non c'era invece alcuna associazione tra il farmaco e la forma precoce della maculopatia degenerativa.

Secondo gli autori dello studio l'associazione tra acido acetilsalicilico e maculopatia degenerativa tardiva si ha solo dopo 10 anni dall'uso, il nesso biologico potrebbe essere l'azione del farmaco favorente la neovascolarizzazione, azione peraltro dimostrata in laboratorio.

Considerata l'importanza dell'acido acetilsalicilico e la sua diffusione, gli autori inducono alla cautela e chiedono loro stessi che studi successivi confermino o meno il loro dato. In soggetti a rischio per la maculopatia degenerativa e in terapia cronica con acido acetilsalicilico dopo qualche anno è bene comunque tenere sotto controllo lo stato della retina.

1. JAMA 2012;308:2469-78. CDI ■■■



Antipertensivi e insufficienza renale acuta

Se si associa un farmaco antinfiammatorio non steroideo alla terapia antipertensiva con un diuretico insieme a un ACE inibitore o a un sartano aumenta il rischio di avere una insufficienza renale acuta. E' sempre più frequente l'uso contemporaneo, specie nei soggetti anziani per esempio con ipertensione e scompenso cardiaco, di più farmaci antipertensivi, più spesso un diuretico insieme a un farmaco che agisce sull'asse renina-angiotensina. Sovente inoltre questi soggetti hanno dolori per varie cause, trattati per lo più con farmaci antinfiammatori non steroidei. E' comune quindi che un paziente sia

polittrattato e ciò potrebbe influenzare la sua funzione renale, visto che comunque i FANS sono già di per sé farmaci che possono interferire con il rene.

Un gruppo di internisti canadesi del Quebec ha condotto uno studio retrospettivo di coorte che ha riguardato 487.372 utilizzatori di farmaci antipertensivi.¹

In questa popolazione, nell'arco di una media di 5,9 anni di follow up sono stati registrati 2.215 casi di insufficienza renale acuta (tasso di incidenza 7/10.000 anni-persona). Il ricorso a una duplice terapia (un farmaco antipertensivo a scelta tra diuretico, ACE inibitore o sartano) associata a un FANS non modificava la frequenza di insufficienza renale acuta. Se invece i soggetti erano trattati con una triplice terapia (due antipertensivi più un antinfiammatorio non steroideo) si osservava un incremento del tasso di insufficienza renale acuta (rapporto di rischio: 1,31, limiti di confidenza al 95% da 1,12 a 1,53). In particolar modo il rischio più alto riguardava i primi 30 giorni di utilizzo dell'associazione (rapporto di rischio: 1,82, limiti di confidenza al 95% da 1,35 a 2,46). Dai risultati di questo studio emerge che l'effetto positivo degli antipertensivi sulla funzionalità renale potrebbe essere significativamente ridotto, fino a portare a un deficit renale, qualora sia in atto una duplice terapia antipertensiva associata all'uso di un farmaco antinfiammatorio non steroideo.

Il consiglio dei ricercatori è di porre particolare attenzione nel primo mese di trattamento e di scegliere adeguatamente il farmaco antinfiammatorio non steroideo, evitandone la somministrazione qualora non sia strettamente necessaria.

1. Brit Med J 2013;346:e8525. CDI ■■■

WWW.FARMACOVIGILANZA.EU

Iscrivetevi alla newsletter quindicinale
per essere sempre aggiornati con le notizie
di farmacovigilanza dalla letteratura
e dalle agenzie regolatorie



Per segnale si intende una possibile associazione tra un evento avverso e un farmaco. Per sua natura il segnale basandosi su dati preliminari e non conclusivi (*case report*, prime segnalazioni, eccetera) richiede ulteriori dati per confermare o meno l'associazione causale tra l'evento e il farmaco. Quanto viene pubblicato in questa sezione serve ad attirare l'attenzione e la vigilanza del lettore.

Antiepilettici e quoziente intellettivo

L'esposizione in epoca fetale al valproato avrebbe conseguenze sullo sviluppo cognitivo del futuro bambino. E' quanto emerge da uno studio osservazionale prospettico multicentrico condotto tra Stati Uniti e Gran Bretagna che aveva l'obiettivo di valutare gli effetti dei farmaci antiepilettici assunti in gravidanza sullo sviluppo cognitivo nei primi anni del bambino.¹ Venivano considerate solo le donne in monoterapia con uno dei quattro antiepilettici di solito usati in gravidanza: carbamazepina, lamotrigina, fenitoina e valproato. Sono state arruolate in tutto 305 donne in 25 centri per l'epilessia tra l'ottobre 1999 e il febbraio 2004. I neonati sono stati 311 (6 coppie di gemelli), ma solo 224 bambini hanno completato lo studio che consisteva nell'esame all'età di sei anni del quoziente intellettivo e di altre funzioni cognitive. L'analisi multivariata ha rilevato che il quoziente intellettivo era più basso nei bambini che erano stati esposti in utero a valproato (media 97, limiti di confidenza al 95% da 94 a 101) rispetto a quelli esposti a carbamazepina (media 105, limiti di confidenza al 95% da 102 a 108, $p=0,0015$), a lamotrigina (media 108, limiti di confidenza al 95% da 105 a 110, $p=0,0003$) o a fenitoina (media 108, limiti di confidenza al 95% da 104 a 112, $p=0,0006$). In particolare i piccoli che erano stati esposti al valproato avevano prestazioni inferiori per quanto riguarda le attività verbali e di memoria rispetto a quelli trattati con qualunque altro antiepilettico. L'esposizione ad alte dosi di

valproato in utero si associava negativamente al quoziente intellettivo ($r=-0,56$, $p<0,0001$), all'abilità verbale ($r=-0,40$, $p=0,0045$), all'abilità non verbale ($r=0,42$, $p=0,0028$), alla memoria ($r=-0,30$, $p=0,0434$) e alle funzioni esecutive ($r=-0,42$, $p=0,0004$). Il campione di bambini esposti in utero ad antiepilettici è stato anche confrontato con un gruppo di bambini non esposti: nel gruppo esposto (soprattutto nei soggetti esposti a lamotrigina e valproato) erano più frequenti i mancini, inoltre le attività verbali erano peggiori delle attività non verbali. Questi ultimi dati sembrano indicare un possibile cambiamento nella lateralizzazione cerebrale che potrebbe essere indotto dall'esposizione agli antiepilettici.

Secondo gli autori la scelta di un antiepilettico in gravidanza deve tenere conto dei dati di questo studio, da cui emerge peraltro anche un altro dato interessante: è stato valutato il quoziente intellettivo dei bambini in relazione alla supplementazione di folati da parte della madre durante la gravidanza e i bambini esposti in utero a folati avevano QI significativamente migliori (108, limiti di confidenza al 95% da 106 a 111) rispetto a quelli non esposti (101, limiti di confidenza al 95% da 98 a 104, $p=0,0009$). Il consiglio quindi è di prendere sempre i folati durante la gestazione e se possibile anche nel periodo che la precede.

1. *Lancet Neurology* 2013;DOI:10.1016/S1474-4422(12)70323-X.
CDI ■■■□



DALLE AGENZIE

Presa di posizione dell'EMA su acido nicotinic/laropiprant

Che cosa succede

L'EMA ha confermato la raccomandazione di sospendere l'autorizzazione al commercio dell'acido nicotinic/laropiprant utilizzato nei casi di ipercolesterolemia in associazione alle statine, quando queste da sole non riescano a controllarla, o da solo nei soggetti che non tollerano le statine.

In realtà dei due principi attivi solo uno ha un'azione ipocolesterolemizzante, l'acido nicotinic, e questa sua azione era nota da mezzo secolo senonché gli effetti avversi, e in particolare il flushing, ne avevano molto limitato l'uso. Il laropiprant è stato associato proprio perché riduce la comparsa di flushing. Il farmaco è entrato in commercio nel 2008 in tutta l'Unione Europea, con l'eccezione di Francia, Bulgaria e Romania.

Qual è il problema?

La presa di posizione dell'EMA viene dopo che sono stati resi i noti i dati pre-

liminari di un ampio studio, l'HPS2-THRIVE, a lungo termine (3,9 anni) che ha arruolato 25.673 pazienti ad alto rischio cardiovascolare in quanto già colpiti da una malattia vascolare occlusiva. Di questi 14.741 erano cittadini europei e 10.932 cinesi.

Lo studio era stato disegnato per valutare l'effetto dell'aggiunta di acido nicotinic/laropiprant alle statine e aveva come esito composito primario la combinazione di malattia coronarica, infarto del miocardio non fatale, ictus e necessità di rivascolarizzazione. I soggetti venivano trattati con statine (simvastatina 40 mg) oppure con statine più ezetimibe (10 mg) per raggiungere livelli di colesterolemia inferiori a 135 mg/dl e poi randomizzati all'aggiunta o meno di acido nicotinic/laropiprant. L'aggiunta del farmaco non ha ridotto in maniera statisticamente significativa gli eventi cardiovascolari maggiori (infarti e ictus) rispetto alla terapia di base. A fronte di questo dato di mancata efficacia stava un aumento dell'incidenza di

effetti avversi non fatali ma gravi, in particolare emorragie (intracraniche e gastrointestinali), miopatie, infezioni e diabete di nuova insorgenza.

Conclusioni

Sulla base dei dati di questo studio, la Commissione per i prodotti medicinali a uso umano (CHMP) dell'EMA ha raccomandato la sospensione della commercializzazione in quanto i rischi superano i benefici.

A seguito di tale decisione i medici devono modificare la terapia dei propri pazienti in trattamento con acido nicotinic/laropiprant, in modo da mantenere controllata la colesterolemia, i farmacisti devono segnalare ai pazienti che il farmaco non è più in vendita. I pazienti non devono essere allarmati, ma il consiglio per loro è di recarsi dal proprio medico per rivedere la terapia in atto.

EMA/CHMP/21862/2013 Rev
www.ema.europa.eu

>> la sezione dalle agenzie segue a pagina 6



Rubrica Farmaci e Bambini

a cura di **Michele Gangemi**
pediatra di famiglia, Verona

Febbre e dolore tra paracetamolo e ibuprofene

Introduzione

Paracetamolo e ibuprofene sono i soli farmaci antipiretici raccomandati in età pediatrica. La loro somministrazione è indicata qualora la febbre provochi disagio al bambino. Una recente metanalisi ha mostrato che l'uso intermittente di questi farmaci non è in grado di prevenire le convulsioni febbrili.¹

Il loro utilizzo trova ragione anche nel trattamento del dolore lieve e lieve-moderato.

Entrambi i farmaci non sono esenti dal rischio di provocare effetti avversi, come quelli renali, epatici e gastrointestinali.

Nel trattamento della febbre

Nella pratica clinica, l'ibuprofene è talvolta somministrato sia in combinazione sia alternato al paracetamolo, qualora quest'ultimo da solo non sia efficace nel trattare il sintomo della febbre. Una revisione sistematica della letteratura ha mostrato che l'uso combinato del paracetamolo con l'ibuprofene non è più efficace dei singoli farmaci nel controllare la febbre.² Gli studi eseguiti finora sono di dimensioni limitate e di breve durata per rilevare eventuali eventi avversi. Inoltre, sono indirizzati principalmente a monitorare un semplice abbassamento della febbre e non ad accertare un sollievo al disagio arrecato dalla stessa.

L'uso alternato di questi farmaci non si è dimostrato più efficace nel controllare la febbre rispetto all'uso dei singoli farmaci.³ C'è un numero crescente di segnalazioni avverse legate all'uso combinato e alternato dell'ibuprofene con il paracetamolo, di tipo epatico, renale e gastrointestinale.

Nelle condizioni di ipovolemia, anche a dosaggi terapeutici, l'uso alternato del paracetamolo con l'ibuprofene può pure determinare la comparsa di eventi avversi epatici, renali e gastrointestinali.⁴ E' in corso una revisione sistematica Cochrane, che è ancora allo stadio di protocollo, che si propone di verificare con una metanalisi l'efficacia e gli effetti avversi dell'uso combinato o alternato del paracetamolo e dell'ibuprofene nel trattamento della febbre.⁵

L'uso combinato o alternato del paracetamolo con l'ibuprofene non è oggi raccomandato dalle più recenti linee guida sulla gestione della febbre in età pediatrica.³

Nel trattamento del dolore

Una revisione sistematica della letteratura ha mostrato in un to-

tale di 378 bambini che l'uso combinato del paracetamolo con l'ibuprofene è più efficace dei singoli farmaci nel trattamento del dolore acuto post operatorio e gli eventi avversi non sono gravi. Tuttavia, gli autori sostengono anche che l'uso combinato di questi farmaci possa aumentare il rischio di eventi avversi, soprattutto se somministrati a dosi fisse, senza flessibilità nella loro somministrazione.⁶ Pertanto, nella pratica clinica, qualora il dolore lieve-moderato non sia sufficientemente controllato dal solo paracetamolo, è possibile aumentare la potenza analgesica sostituendolo o con l'ibuprofene o con il paracetamolo-codeina,⁷ prima di passare a una loro associazione.

Tuttavia, in caso di non sufficiente controllo sul dolore moderato è consigliabile associare il paracetamolo (\pm codeina) con l'ibuprofene solo per brevi periodi, mantenendo fisso nel lungo periodo solitamente il paracetamolo (\pm codeina) e somministrando al bisogno il secondo farmaco (solitamente l'ibuprofene).

In pratica

Nel trattamento della febbre in età pediatrica l'uso combinato o alternato del paracetamolo con l'ibuprofene non è sufficientemente efficace da giustificare i rischi legati alla loro potenziale tossicità, soprattutto se il bambino è scarsamente idratato. L'uso combinato di detti farmaci è a oggi proponibile per il trattamento del dolore lieve-moderato non controllato dai singoli farmaci, prevedendo però una certa flessibilità di somministrazione del secondo farmaco, solitamente l'ibuprofene, perché la somministrazione a dosi fisse di entrambi può aumentare il rischio di tossicità.

Marco Zaffanello

Dipartimento di Scienze della Vita e della Riproduzione,
Sezione di Pediatria, Università di Verona

Bibliografia

1. Cochrane Database System Rev 2012;4:1-103. **CDI** □□□
2. Arch Dis Child 2011;96:1175-9. **CDI** □□□
3. Clin Therapeut 2012;34:1648-53. **CDI** □□□
4. Acta Paediatr 2009;98:903-5. **CDI** □□□
5. Cochrane Database System Rev 2012;1:1-11. **CDI** □□□
6. Anesth Analg 2010;110:1170-9. **CDI** ■■□
7. Acad Emerg Med 2009;16:711-6. **CDI** NS

REVISIONE PER LA PILLOLA ANTIACNE

L'EMA ha avviato una procedura di revisione di tutti i farmaci contenenti ciproterone acetato (2 mg) ed etinilestradiolo (0,035 mg), in seguito alla richiesta inoltrata dall'Agenzia francese (ANSM), che il 30 gennaio 2013 aveva già annunciato la sua intenzione di sospendere tutti i farmaci con tale composizione. Motivo di tale sospensione è il già noto rischio di tromboembolismo venoso e arterioso. In Italia la vendita di questi farmaci (Diane® e Visofid®) è subordinata alla presentazione di **ricetta medica da rinnovare volta per volta**, e le uniche indicazioni ammesse sono quelle che riguardano patologie androgeno-dipendenti quali acne, alopecia e irsutismo. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto Diane® sottolinea che rispetto alle non utilizzatrici l'incidenza di tromboembolismo venoso è più alta nelle utilizzatrici dei contraccettivi orali a basso contenuto di estrogeno, e che tra questi quelli contenenti ciproterone presentano il rischio maggiore. In ogni caso aumenta in concomitanza di altri fattori (obesità grave, età, fumo) ed è inferiore allo stesso rischio associato alla gravidanza.

La decisione finale dell'EMA è prevista per maggio 2013.



La tireotossicosi iatrogena di Orazio

Per motivi di privacy i *case report* sono scritti in modo da non rendere identificabile il paziente

Orazio, 80 anni, ha un carcinoma della tiroide follicolare con localizzazioni secondarie ai polmoni e lesioni ossee distruttive, prevalentemente a carico del femore. E' stato sottoposto sedici anni fa a un intervento di tiroidectomia subtotala. Il tessuto tiroideo residuo è stato trattato con terapia radiometabolica e 3 cicli successivi di chemioterapia. Dopo l'intervento era stata prescritta levotiroxina sodica (175 µg al giorno). Orazio è anche in trattamento con farmaci per alcune condizioni concomitanti: ipertensione (lercanidipina 10 mg/die più valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg/die), ipertrofia prostatica benigna (tamsulosina 0,4 mg/die) e gotta (allopurinolo 300 mg/die). Dal maggio 2011 il paziente soffre di nausea e perdita dell'appetito, che degenera in anoressia, fino ad avere un decremento ponderale di 30 kg in 4 mesi. Il medico, a questo punto, prescrive megestrolo acetato 160 mg/die, per anoressia e perdita di peso, che il paziente assume fino a fine ottobre senza alcun miglioramento. Da metà novembre la salute del paziente peggiora, a causa di episodi ricorrenti di tachicardia e dispnea. Per la tachicardia il paziente assume amiodarone 200 mg/die e prosegue, su indicazione del medico curante, la terapia farmacologica in atto fino a fine novembre. A causa della persistenza dei sintomi, il paziente viene ricoverato in ospedale, dove viene sottoposto a esami di controllo da cui risulta che è affetto da tireotossicosi iatrogena. Gli esami confermano la diagnosi: FT3 >20 pg/ml (range: 2,3-4,2); FT4 3,41 ng/dl (range: 0,89-1,76); TSH quantità non dosabile, inferiore alla sensibilità analitica minima del metodo impiegato. Amiodarone e levotiroxina vengono immediatamente sospesi e viene iniziata una terapia con tiamazolo 5 mg/die. Le terapie farmacologiche per ipertensione arteriosa, ipertrofia prostatica benigna e iperuricemia vengono confermate e proseguite.

Le interazioni farmacologiche nel paziente anziano

E' nell'analisi delle interazioni tra i molti farmaci assunti da Orazio che si può interpretare quanto accaduto.

Il megestrolo acetato è dotato di attività progestinica e antiestrogenica e l'incremento ponderale associato al trattamento è riconducibile a un aumento dell'appetito e a un incremento del grasso e della massa cellulare corporea. La somministrazione di megestrolo può essere correlata all'insorgenza di alterazioni cardiache e dispnea, mentre nessun caso di anoressia e tireotossicosi è stato riscontrato in seguito a trattamento farmacologico con il solo megestrolo.

In seguito alla somministrazione di amiodarone possono insorgere reazioni avverse quali: dispnea, alterazioni cardiache, ipertiroidismo e, raramente, perdita di peso. Alle dosi comunemente utilizzate, infatti, l'amiodarone è in grado di addurre una concentrazione di iodio superiore di 50-100 volte l'apporto giornaliero considerato come ottimale, e può essere responsabile di uno spettro di effetti sulla funzione tiroidea, clinicamente evidenti. La tireotossicosi da amiodarone risulta predominante nei pazienti di sesso maschile (con rapporto 3:1 rispetto a quello femminile) e può svilupparsi sia nel corso del trattamento, sia dopo la sospensione. L'incidenza delle disfunzioni tiroidee nei pazienti trattati con amiodarone è del 14-18%. L'effetto del farmaco antiaritmico sulla tiroide è sostanzialmente dovuto a 3 meccanismi diversi:

- 1) interferenza dell'amiodarone sugli enzimi di conversione da T4 a T3;
- 2) danno diretto citotossico a livello del tessuto tiroideo;
- 3) duplice effetto iodio-indotto sulla funzionalità tiroidea: il farmaco è in grado di provocare un'aumentata sintesi di ormoni tiroidei, in quanto ne costituisce il substrato metabolico; inoltre può indurre il blocco o la riduzione della funzionalità tiroidea, di solito in soggetti con preesistenti patologie della tiroide non clinicamente rilevanti.¹⁻³

Nonostante le reazioni avverse riscontrate nel paziente in questione non siano note per il farmaco sospetto megestrolo acetato e note per l'amiodarone, le interazioni farmacologiche

esistenti tra l'amiodarone e la maggior parte dei farmaci concomitanti assunti possono avere contribuito considerevolmente a determinare le condizioni fisiopatologiche responsabili del quadro clinico riscontrato nel paziente.

Nello specifico, la cosomministrazione di amiodarone e di farmaci in grado di indurre ipopotassiemia e/o ipomagnesiemia, tra cui i diuretici tiazidici, può causare aritmie e alterazioni della funzionalità cardiaca. L'assunzione contemporanea di allopurinolo e diuretici tiazidici, inoltre, può indurre reazioni di ipersensibilità, probabilmente attraverso un meccanismo immunomediato, del quale è responsabile l'osipurinolo (metabolita dell'allopurinolo).

L'amiodarone è anche un inibitore dei citocromi CYP2D6 e del CYP3A4, isoenzimi responsabili del metabolismo della tamsulosina. Tale condizione implica un aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche della tamsulosina, con aumento della sua tossicità. L'amiodarone può anche ridurre la clearance della lercanidipina attraverso l'inibizione del citocromo CYP3A4, con conseguente bradicardia sintomatica, arresto sinusale e blocco atrioventricolare.

Infine, considerando che circa il 37% dell'amiodarone è costituito da iodio e che il farmaco è in grado di ridurre l'attività della T4 5'-deiodinasi, la concomitante assunzione di amiodarone e levotiroxina può chiaramente indurre gravi alterazioni della funzionalità tiroidea.

Per concludere, nell'insorgenza di tale reazione avversa la terapia concomitante ha giocato un ruolo significativo.

**Marilisa Aquilino¹, Marco Pozzi², Carla Carnovale³,
Valentina Perrone³ e Sonia Radice³**

¹ Servizio Farmaceutico ASL Lodi

² IRCCS E. Medea "La Nostra Famiglia", Bosisio Parini, Lecco

³ UO Farmacologia Clinica, Servizio Farmacovigilanza Ospedale Universitario L. Sacco, Milano

Bibliografia

1. Endocrinol Invest 2012;35:340-8.
2. Minerva Endocrinologica 2008;33:213-28. **CDI NS**
3. Thyroid 2001;11:511-9. **CDI NS**



>> segue da pagina 1

gressione del tumore ma il farmaco, a causa della sua tossicità, non ha prolungato la vita dei pazienti trattati rispetto ai controlli. La tossicità era probabilmente dovuta, da parte del farmaco, all'interferenza sul tratto QTc dell'elettrocardiogramma. Il farmaco è stato comunque approvato seppure con alcune restrizioni.

Fingolimod è un prodotto destinato al trattamento della sclerosi multipla grazie a un'attività immunodepressiva che esercita inibendo l'efflusso dei linfociti dai linfonodi. In uno studio della durata di due anni il nuovo farmaco ha mostrato di essere superiore al placebo nel diminuire le ricadute neurologiche, così come del resto un farmaco (glatiramer) considerato lo standard di cura per la malattia in studio. Tuttavia il profilo di sicurezza di fingolimod suscita molte perplessità soprattutto perché tale farmaco viene proposto come trattamento di prima linea, nonostante questo tipo di impiego in Europa sia stato negato dall'EMA. Senza entrare nei dettagli, gli effetti tossici riguardano: blocco atrio-ventricolare, ridotta funzionalità respiratoria, infezioni, danni epatici, teratogenicità e cancerogenicità. Data questa tossicità il prodotto è stato approvato a una dose più bassa di quelle studiate, in attesa di altre ricerche.

Dabigatran è il terzo farmaco in discussione. E' un anti-coagulante che viene impiegato in varie indicazioni inclusa la prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale. E' stata sufficiente la presentazione di un solo studio per stabilire che il dabigatran poteva essere considerato un'alternativa al warfarin, anche se il vantaggio clinico complessivo e la tendenza al sanguinamento non erano dissimili da quelli indotti dal warfarin medesimo. La diffusione del prodotto sul mercato ha messo subito in evidenza che, soprattutto negli anziani, a causa del declino della funzione renale e dell'interazione con altri farmaci, il dabigatran induceva una tendenza al sanguinamento molto maggiore rispetto a quella riscontrata nello studio che aveva determinato l'approvazione da parte della FDA. Tra l'altro, in assenza di un antidoto, il sanguinamento da dabigatran è più difficile da neutralizzare rispetto a quello indotto da warfarin.

La conclusione viene da sé: era proprio necessario appro-

“ Gli enti regolatori del farmaco dovrebbero essere sempre cauti ”

vare così velocemente questi tre farmaci? E' vero che erano destinati alla cura di malattie gravi, ma si è sicuri che alla fine non si inducano più danni che benefici ai pazienti? E non c'è poi anche il rischio di ritirare il farmaco dal commercio proprio per averlo studiato troppo superficialmente?

Le scorciatoie possono essere molto dannose. Non vi sono sostituti a uno studio sistematico di un farmaco. Le dosi da somministrare non si possono inventare, devono essere stabilite attraverso adeguate valutazioni. Quando i farmaci mostrano effetti tossici non si possono avere dosi

uguali per tutti; devono essere stabilite in base al peso corporeo, alla funzione renale e ad altre variabili. Solo così si può essere sicuri di non danneggiare il paziente.

Analogamente si dovrebbe esercitare molta cautela, riservando in un primo tempo l'impiego di un nuovo farmaco ai casi in cui altri trattamenti abbiano fallito e comunque inizialmente solo in centri specializzati. C'è

un'eccessiva corsa a occupare aree di mercato piuttosto che giovare agli ammalati. Gli enti regolatori dovrebbero essere sempre cauti ed esercitare una buona dose di prudenza, sapendo che le industrie farmaceutiche nel presentare i loro dossier tendono sempre a mettere in evidenza tutti gli aspetti positivi del nuovo farmaco minimizzandone i rischi. Ciò dovrebbe essere ancora più importante nel passaggio dal mercato alla rimborsabilità dei nuovi farmaci da parte del Servizio Sanitario Nazionale.

E' ora che gli interessi dei pazienti siano posti al centro dell'attenzione, evitando che la corsa al profitto e un desiderio acritico di beneficio si traducano in gravi danni per gli ammalati.

FOCUS farmacovigilanza indica i conflitti d'interesse (CDI) delle principali fonti di letteratura segnalate secondo questa legenda:

CDI □□□ assenza di conflitti d'interesse dichiarati
CDI ■□□ presenza di lievi conflitti d'interesse dichiarati
CDI ■■■□ presenza di conflitti d'interesse dichiarati e/o fondi da aziende farmaceutiche
CDI ■■■■ presenza di importanti conflitti d'interesse (per esempio firmatari dell'articolo dipendenti di aziende farmaceutiche)
CDI NS non specificati

Focus Farmacovigilanza Anno XIX - n. 74, gennaio 2013

Periodico bimestrale Reg. Tribunale di Verona n. 1841 del 24/07/2009

Proprietà di: Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata (AOUI) di Verona e Università degli Studi di Verona

Direttore responsabile: Giampaolo Velo

Coordinatore scientifico: Mauro Venegoni

Coordinatore editoriale: Pietro Dri

Comitato di redazione

coordinatore: L. Magro⁴

C. Biagi², A. Capuano¹, A. Conforti⁴, R. Leone⁴, O. Leoni³, U. Moretti⁴,

D. Motola², AL. Rivolta³, G. Roberto², F. Rossi¹, R. Satolli⁵, S. Scotto³, L. Sportiello¹

¹ Centro FV Campania, ² Centro FV Emilia-Romagna, ³ Centro FV Lombardia,

⁴ Centro FV Veneto, ⁵ Zadig

Comitato di collaborazione scientifica

E. Arzenton¹, C. Barbui², D. Busetto², O. Codella², F. Del Zotti³, P. D'Incau⁴,

M. Donati¹, M. Gangemi³, P. Minuz², S. Opri¹, L. Pellizzari², M. Tuccori⁵,

A. Vannacci², E. Viola¹

¹ Servizio di Farmacologia, AOUI e Università di Verona,

² Medici universitari/ospedalieri, ³ Medici di medicina generale/Pediatri di libera

scelta, ⁴ Farmacisti, ⁵ Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Editore: Zadig, via Ampère 59, 20131 Milano

tel: 02 7526131; fax: 02 76113040; e-mail: segreteria@zadig.it

Sito internet: www.farmacovigilanza.eu

Segreteria di redazione: C. Acquani (Zadig)

Grafica: Giovanna Smiriglia - **Stampa:** Cierre Grafica Scarl, Verona

Redazione

c/o Servizio di Farmacologia, AOUI di Verona, Reference Centre for Education

and Communication within the WHO Program for International Drug Monitoring,

Università di Verona, Policlinico "G.B. Rossi", p.le L.A. Scuro 10, 37134 Verona

tel: 045 8027147 - 045 8124904; fax: 045 8027452 - 045 8124876

e-mail: focus.farmacovigilanza@ateneo.univr.it

sito web: <http://www.sfm.univr.it>

La riproduzione dei contenuti di *FOCUS farmacovigilanza*

è consentita previa citazione della fonte e rispetto

dell'integrità dei dati.

Stampato su carta ecologica

ELEMENTAL
 CHLORINE
 FREE
 GUARANTEED