

## NEWS DI FARMACOVIGILANZA n° 3 del 23 gennaio 2014



### I segnali di farmacovigilanza.

Vengono pubblicati i segnali emersi dall'analisi delle schede di segnalazione spontanea contenute all'interno della banca dati della segnalazione italiana, l'analisi comprende sia una valutazione qualitativa caso per caso (case-by-case assessment) e sia un'analisi quantitativa con tecniche di data-mining per arrivare ad una valutazione statistica del rischio (PRR = Proportional Reporting Ratio).

I segnali hanno un carattere prematuro e l'obiettivo della loro pubblicazione è quello di dare un'informazione precoce di quanto contenuto nel sistema della segnalazione spontanea oltre che di attirare l'attenzione e la vigilanza del lettore.

Si specifica che questi segnali, riguardanti una possibile associazione tra un evento avverso ed un farmaco, si basano su dati preliminari e non conclusivi e necessitano di ulteriori dati per confermare o meno l'associazione causale tra l'evento e il farmaco. ***Il rilevamento del segnale va infatti inteso come un primo passo nell'analisi di una possibile associazione tra un farmaco sospetto e l'evento avverso.***

Lo studio delle reazioni avverse associate ad un farmaco è infatti un processo continuo che, a partire dalle prime segnalazioni, porta agli studi di farmacoepidemiologia e alla valutazione quantitativa del rischio.

Le associazioni farmaco-evento selezionate riflettono, quindi, situazioni diverse: alcune sono reazioni non presenti sul foglio illustrativo e quindi considerate non note, altre sono già state segnalate ma sono probabilmente poco conosciute dai prescrittori, altre ancora riflettono segnali evidenziati in altri paesi da Centri Nazionali di Farmacovigilanza.

Qualora questi segnali dovessero essere confermati, essi potrebbero portare a richiedere l'implementazione di tutta una serie di misure regolatorie che possono andare dall'aggiornamento delle informazioni di sicurezza di un prodotto al ritiro effettivo di esso dal mercato.

I segnali emersi sono classificati secondo la seguente suddivisione:

**NEW:** associazione farmaco –reazione non inserita nella scheda tecnica italiana o europea e non nota per altri farmaci della stessa classe.

**MONITORAGGIO:** associazione farmaco-reazione inserita nella scheda tecnica ma da tenere sotto controllo perché grave, troppo frequente, prevenibile

**CLASSE:** associazione farmaco-reazione nota per la classe ma non per quel principio attivo

**OFF-LABEL:** uso al di fuori delle indicazioni.

**A CURA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA – dott. Roberto CORGNATI**



**NEW**

*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

## ***I segnali di Farmacovigilanza – Anno 2012 (II° semestre)***

### **Rupatadina ed alterazioni della frequenza e del ritmo cardiaco**

#### **Introduzione**

Le alterazioni della frequenza e del ritmo cardiaco (aritmie) possono essere distinte in base alla sede di insorgenza e al tipo di anomalia elettrica. In base al tracciato elettrocardiografico, si classificano in aritmie ipercinetiche, in cui compaiono frequenze cardiache superiori alla norma (extrasistoli, fibrillazione atriale, torsione di punta, tachicardie) ed aritmie ipocinetiche, in cui tali frequenze risultano ridotte (bradicardia sinusale, blocchi della conduzione cardiaca, blocco seno-atriale, atrio-ventricolare, intraventricolare o di branca). Le aritmie comprendono condizioni cliniche diverse con differenti livelli di pericolosità per i pazienti: si va dalle forme relativamente innocue quali le extrasistoli, a forme più serie quali le aritmie ventricolari, a forme che mettono a rischio la vita quale la fibrillazione atriale/ventricolare, che in più, rappresenta un fattore di rischio maggiore per stroke, tromboembolismo e scompenso cardiaco.

La rupatadina è un antistaminico di seconda generazione, ad azione prolungata, autorizzato per il trattamento sintomatico della rinite allergica e dell'orticaria cronica idiopatica in adulti ed adolescenti (di età superiore ai 12 anni)<sup>[1]</sup>. Alcuni dei suoi metaboliti (desloratadina e i suoi metaboliti idrossilati) mantengono un'attività antistaminica e possono contribuire parzialmente all'efficacia totale del farmaco. Rapidamente assorbita, rupatadina mostra un tempo di picco pari a 45-60 minuti, ma i suoi effetti farmacologici perdurano fino a 72 ore, suggerendo che la molecola penetri e permanga nei tessuti bersaglio, esercitando il suo effetto con somministrazione giornaliera singola.

#### **I dati della segnalazione**

Al 31/12/2012 in Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) sono presenti 4 segnalazioni di alterazioni della frequenza e del ritmo cardiaco con l'uso di rupatadina (indicata in tutti i casi come unico farmaco sospetto), individuate nel gruppo "aritmie cardiache" secondo le standardized MedDRA queries (SMQ). In particolare, si sono verificati 2 casi di fibrillazione atriale, 1 caso di extrasistole ventricolare e 1 caso di bradicardia.

I casi sono riassunti nella tabella sottostante:

ADR segnalata	Paziente (età/sexo)	Tempo di insorgenza ADR	Farmaci concomitanti	gravità	indicazioni	esito
<b>Fibrillazione atriale</b>	76/F	14 giorni	Valsartan, flecainide acetato	si	orticaria	miglioramento
	40/M	19 giorni	no	si	allergia stagionale	risoluzione completa
<b>Extrasistole ventricolare</b>	53/M	17 giorni	Levotiroxina sodica, xilometazolina, flunisolide, ciclopirox, lincomicina, ambroxolo	no	allergia	non disponibile
<b>Bradycardia</b>	non disponibile	1 giorno	Atenololo	no	orticaria	non disponibile

In un caso il farmaco era l'unico impiegato e quindi l'unico imputabile per la reazione avversa segnalata, mentre negli altri tre casi i pazienti erano in politerapia: nel primo caso si è trattato di un paziente già in trattamento con flecainide acetato per preesistente extrasistolia, che ha manifestato fibrillazioni atriali dopo l'uso di rupatadina (dechallenge positivo). Nel quarto caso riportato in tabella, si è verificata l'insorgenza di bradicardia in un paziente in terapia con atenololo, per il quale bradicardia è già inclusa tra gli effetti collaterali registrati con l'uso. In tre dei casi segnalati la valutazione del nesso di causalità è risultata possibile.

### Altre fonti di informazioni

Nelle Schede Tecniche delle specialità medicinali a base di rupatadina in commercio in Italia, alla voce "Effetti indesiderati", non sono riportate reazioni avverse di tipo cardiaco<sup>[1]</sup>. Nei paragrafi "Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego", "Proprietà farmacodinamiche", "Dati preclinici di sicurezza" si fa riferimento a valutazioni del rischio cardiaco sia pre-cliniche, sia cliniche, eseguite su rupatadina. Inoltre, le Schede Tecniche indicano che in uno studio clinico (QT/QTc) di approfondimento della sicurezza cardiaca della molecola, a dosi fino a dieci volte la dose terapeutica, rupatadina non ha prodotto alcun effetto sull'ECG e quindi non ha sollevato alcun problema sulla sicurezza cardiaca. Tuttavia, viene raccomandata cautela nei pazienti con riconosciuto prolungamento dell'intervallo QT, con un'ipopotassiemia non corretta, con condizioni proaritmiche in corso, come bradicardia clinicamente significativa, ischemia miocardica acuta. La Banca Dati Martindale/Micromedex indica, in merito agli effetti di rupatadina sul sistema cardiovascolare, la stessa cautela necessaria nell'uso in pazienti con condizioni proaritmiche, nonostante non vengano indicate reazioni cardiache<sup>[2]</sup>. Nombela-Franco et al.<sup>[3]</sup> nel 2008 hanno riportato il primo caso (spagnolo) di alterazione del ritmo cardiaco da rupatadina, segnalando un caso di torsione di punta in un paziente in corso di terapia con rupatadina 10 mg/die per rinite. Carvajal et al.<sup>[4]</sup> nel 2009 hanno descritto 5 casi complessivi di disturbo del ritmo in pazienti in terapia con rupatadina, presenti nel database delle segnalazioni spontanee di ADR di Spagna e Portogallo (palpitazioni, tachicardia e 1 caso di torsione di punta in paziente anziano). Gli autori concludono che i risultati dell'analisi suggerirebbero una relazione causale tra rupatadina e disturbi del ritmo cardiaco.

I casi di alterazioni della frequenza e del ritmo cardiaco da rupatadina, presenti in Eudravigilance al 31/12/2012 (SMQ broad search: "cardiac arrhythmias"), sono 13 e comprendono i 2 casi gravi provenienti dalla RNF, i 5 casi derivanti dai database spagnolo/portoghese (descritti da Carvajal et al., 2009) e altri 6 casi, di cui 5 gravi. In un caso isolato rupatadina è stata assunta in concomitanza di altri medicinali, a scopo di suicidio. Nei rimanenti casi, sono state descritte reazioni avverse relative alla SOC Patologie cardiache quali bradicardia e tachicardia (anche ventricolare e parossistica). In 3 di questi casi rupatadina è l'unico farmaco sospetto; in 2 i pazienti erano in terapia con medicinali per uso inalatorio, quali un corticosteroide da solo o in associazione con un agonista beta-2 selettivo a lunga durata d'azione (formoterolo). Per quest'ultimo le alterazioni della frequenza e del ritmo cardiaco sono già note; può indurre un prolungamento dell'intervallo QTc, in particolare se somministrato a pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc e a pazienti trattati con farmaci che influiscono sull'intervallo QTc.

### **Perché accade**

Il meccanismo che spieghi le alterazioni del ritmo cardiaco da rupatadina non è ancora noto, così come non è chiaro se possa essere considerato un effetto di classe degli antistaminici, oppure sia specifico di alcune molecole. Secondo alcuni Autori, gli antistaminici potrebbero causare aritmie per blocco delle correnti del potassio voltaggio-dipendenti, tali da prolungare la ripolarizzazione cardiaca, per concentrazioni plasmatiche elevate e questo meccanismo potrebbe essere ipotizzabile anche con rupatadina in alcune circostanze, quali interazioni farmacologiche tra farmaci inibitori del citocromo P450-3A4 o insufficienza renale ed epatica, che potrebbero determinare il raggiungimento di concentrazioni superiori a quelle del range terapeutico, tali da causare il blocco di queste correnti<sup>[3]</sup> (in studi preclinici su miociti umani clonati, le correnti del potassio sarebbero interrotte da rupatadina a dosi molto più elevate di quelle terapeutiche<sup>[5]</sup>). Sono stati comunque proposti altri meccanismi per spiegare le alterazioni del ritmo cardiaco da antistaminici: inibizione dei recettori muscarinici cardiaci, rilascio di calcio dai miociti atriali, rilascio di istamina. Desloratadina, tra l'altro principale metabolita di rupatadina, è nota, ad esempio, rilasciare istamina dalle cellule cardiache<sup>[3]</sup>.

### **Commento**

La rupatadina è un antistaminico orale di nuova generazione sviluppato con l'intento di associare un potente composto anti-H1 con un inibitore del fattore di attivazione delle piastrine (PAF)<sup>[6]</sup>, e proposto come privo di attività sul Sistema Nervoso Centrale (alla base dei principali effetti indesiderati della terapia con antistaminici) o degli effetti cardiaci, noti per altri antistaminici, per prolungamento dell'intervallo QT in ECG.

La ricerca nel database nazionale delle segnalazioni spontanee, così come in quello europeo, mette in evidenza alcuni casi di alterazioni del ritmo cardiaco da rupatadina. In letteratura sono presenti ad oggi pochi report che descrivono tali ADR, la cui evenienza appare però ad oggi possibile, in particolare in pazienti con sindrome ereditaria del QT lungo, con trattamenti concomitanti con inibitori del citocromo P450-3A4 o insufficienza renale ed epatica e la rilevanza clinica di tali reazioni fa propendere per un monitoraggio attento dei pazienti in terapia con la molecola.

### **Come comportarsi**

I medici prescrittori dovranno prestare particolare attenzione al trattamento con rupatadina nelle categorie di pazienti a rischio di sviluppare alterazioni del ritmo cardiaco, come già da avvertenze delle Schede Tecniche, nel momento in cui imposteranno una terapia con tale farmaco.

## **Per saperne di più**

1. Schede Tecniche Rupafin<sup>®</sup> e Pafinur<sup>®</sup> (Farmadati).
2. Banca Dati Micromedex/Martindale: ultimo accesso effettuato il 11/04/2013 (<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>).
3. Nombela-Franco L. et al., "Torsade de pointes associated with rupatadine", Rev. Esp. Cardiol., 2008 ;61 : 328-9.
4. Carvajal A, et al., "Heart rhythm disturbances associated with rupatadine: a case series from the Spanish and Portuguese pharmacovigilance systems", Clin. Pharmacol. Ther., 2009; 85: 481-4.
5. Caballero R. et al., "Effects of rupatadine, a new dual antagonist of histamine and platelet-activating factor receptors, on human cardiac Kv1.5 channels", Br. J. Pharmacol., 1999;128: 1071-81.
6. Izquierdo I., et al., "A new selective histamine H1 receptor and platelet-activating factor (PAF) antagonist", Drug of Today, 2003;6: 451-68.



**NEW**

*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

## ***I segnali di Farmacovigilanza – Anno 2013 (I° semestre)***

### **Allopurinolo e rabdomiolisi**

#### **Introduzione**

L'allopurinolo è un farmaco indicato per le maggiori manifestazioni cliniche del deposito di acido urico/urato quali: gotta articolare, tofi e/o interessamento renale per precipitazione di cristalli o per urolitiasi. E' indicato inoltre per la prevenzione ed il trattamento della litiasi ossalocalcica in presenza di iperuricemia e/o iperuricuria.

L'allopurinolo è rapidamente assorbito nel primo tratto intestinale. Nell'uomo ha un'emivita plasmatica di circa 1 ora ed è rapidamente trasformato nel suo principale metabolita, l'ossipurinolo, anch'esso attivo. L'emivita plasmatica dell'ossipurinolo varia da 15 a 30 ore. Sia l'allopurinolo che l'ossipurinolo sono escreti principalmente per via renale. Negli adulti la dose giornaliera media è di 300 mg una volta al giorno, fino ad un massimo di 800 mg suddivisa in 2-3 somministrazioni giornaliere<sup>[1]</sup>.

Nel 2004, dall'analisi della banca dati del GIF, era emersa una possibile associazione tra il trattamento con allopurinolo e la comparsa di rabdomiolisi.

La rabdomiolisi è una condizione molto rara in cui un grave danno muscolare causa il rilascio nel sangue di un pigmento tossico, la mioglobina, che accumulandosi, può essere causa di insufficienza renale<sup>[2]</sup>.

#### **I dati della segnalazione**

Nel I° semestre 2013 sono stati inseriti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza 2 casi di rabdomiolisi associati all'uso di allopurinolo, che si aggiungono ai 2 casi già descritti nel 2004 ed a un caso inserito nel 2012. L'età media dei pazienti nei 5 casi totali era 71 anni e la durata minima della terapia con allopurinolo registrata ammontava a 17 giorni mentre la massima a 7 mesi. L'assunzione concomitante di ipocolesterolemizzanti (simvastatina) è riportata in 2 casi. In un terzo caso è riportato l'utilizzo concomitante di colchicina, farmaco associato a rabdomiolisi durante l'attività di analisi dei segnali del I semestre 2011.

La tabella sottostante elenca in dettaglio i casi di rabdomiolisi associati ad allopurinolo presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza al 30 giugno 2013.

anno	Sesso/età (anni)	Farmaco/i sospetto/i	Durata terapia	Farmaci concomitanti	Reazioni avverse	fonte
1999	F/76	Allopurinolo, colchicina	17 giorni 14 giorni	Doxazosina, digossina, catapresan, furosemide, omeprazolo, isosorbide	Diarrea,epatite, pancitopenia, rabdomiolisi, vomito, appetito ridotto	Medico ospedaliero
2004	M/68	Allopurinolo, simvastatina, ciclosporina	47 giorni 15 giorni		Insufficienza renale acuta da rabdomiolisi	Medico ospedaliero
2012	M/55	Allopurinolo,clozapina, clordemetildia-zepam , clotiapina, amitriptilina	Tutti per 19 mesi		rabdomiolisi	Farmacista
2013	M/76	Allopurinolo	3 mesi		rabdomiolisi	Medico ospedaliero
2013	M/81	Allopurinolo simvastatina	3mesi 4 mesi	Telmisartan, ASA, furosemide	Acidosi metabolica, insufficienza renale acuta, rabdomiolisi	Medico ospedaliero

Attualmente in banca dati AIFA sono inoltre presenti: 1 caso di mialgia, 1 caso di miopatia e 2 casi di spasmi muscolari in cui l'allopurinolo è riportato come unico farmaco sospetto.

### Altre fonti di informazioni

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'allopurinolo, nella sezione eventi indesiderati riguardanti patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo, riferisce miopatia come evento raro. Inoltre, afferma che sono stati osservati cristalli di xantina nel tessuto muscolare di pazienti in terapia con allopurinolo, ma che ciò non sembra avere significato dal punto di vista clinico<sup>[3]</sup>. Dati di letteratura in merito a questa associazione sono molto carenti. Terawaki et al. nel 2002 hanno pubblicato un case report di rabdomiolisi in una paziente di 73 anni affetta da insufficienza renale cronica che era in trattamento con allopurinolo da soli 6 giorni<sup>[4]</sup>.

In banca dati OMS sono presenti 74 report di rabdomiolisi, 18 di miopatia e 2 di necrosi muscolare associate ad allopurinolo.

Utilizzando i quesiti standardizzati MedDRA (SMQ: raggruppamenti di termini MedDRA generalmente al livello di Termine preferito (PT) che si riferiscono ad una definita condizione medica o area di interesse) per rabdomiolisi, nella banca dati Eudravigilance (EV modulo post marketing) sono presenti 191 report.

### Perché accade

Il meccanismo con cui l'allopurinolo può indurre rabdomiolisi non è noto. E' possibile ipotizzare che nella patogenesi di questa reazione sia coinvolta la formazione di depositi di xantina a livello muscolare determinate dall'inibizione dell'enzima xantina ossidasi da parte dell'allopurinolo.

### Commento

La rabdomiolisi non è riportata nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'allopurinolo ed i dati presenti in letteratura, relativi alla comparsa di questo evento in seguito all'assunzione del farmaco, sono molto limitati. Le 5 segnalazioni italiane associate alle numerose

segnalazioni presenti nelle banche dati EV e OMS sembrano supportare l'ipotesi di una possibile associazione tra il farmaco e la rabdomiolisi.

### **Come comportarsi**

Una maggiore informazione rivolta ai medici e agli operatori sanitari sul possibile aumento del rischio di insorgenza di danni a carico dell'apparato muscolo-scheletrico in seguito ad assunzione di allopurinolo risulta importante. I pazienti che intraprendono una terapia con allopurinolo dovrebbero beneficiare di un attento e costante monitoraggio dei livelli di CPK (creatinfosfochinasi) ed indicatori di danno muscolare. L'aumento dei livelli sierici di CPK (valori almeno 5 volte superiori ai valori normali, quindi attorno a 1000 UI/L), di mioglobina e riscontro di mioglobinuria, sono sufficienti a diagnosticare la patologia<sup>[5]</sup>. Pazienti con condizioni concomitanti (es. insufficienza renale) dovrebbero essere seguiti con maggiore attenzione.

La rabdomiolisi non è riportata negli stampati dei medicinali contenenti allopurinolo e il segnale che emerge dai dati della RNF e di letteratura appare debole. La possibile associazione tra rabdomiolisi e allopurinolo è comunque supportata dai casi riportati nella banca dati dell'OMS e di Eudravigilance.

Sicuramente un maggior numero di segnalazioni e quindi di informazioni potrebbero aiutare a fare chiarezza su questo segnale.

### **Per saperne di più**

1. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Zyloric®.
2. Segnale AIFA 2004. Allopurinolo e rabdomiolisi.
3. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Allopurinolo Molteni.
4. Terawaki H, A case of allopurinol-induced muscular damage in a chronic renal failure patient Nihon Jinzo Gakkai Shi. 2002 Jan;44(1):50-3.
5. Khan FY Rhabdomyolysis: a review of the literature. Neth J Med. 2009 Oct;67(9):272-83.





**OFF-LABEL**

*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

## ***I segnali di Farmacovigilanza – Anno 2013 (I° semestre)***

### **Ketorolac ed uso off-label**

#### **Introduzione**

Il ketorolac è un medicinale antinfiammatorio non-steroidale (FANS) usato come analgesico, antipiretico ed antiflogistico, in commercio in Italia dal 1991. Il ketorolac agisce inibendo le cicloossigenasi COX-1 e COX-2, impedendo così la sintesi di prostaglandine e trombossani. Da diversi anni il suo profilo di sicurezza è valutato attentamente a seguito di numerose segnalazioni di reazioni avverse gravi e in alcuni casi fatali, soprattutto a livello gastrointestinale. Infatti ketorolac rispetto agli altri FANS registra una maggiore gastrolesività. Nel 2002 il Ministero della Salute ha deciso di limitare le indicazioni terapeutiche di questo farmaco al trattamento a breve termine del dolore acuto postoperatorio di grado moderato-severo e al trattamento del dolore da colica renale. Anche il regime di fornitura dei medicinali contenenti ketorolac è stato modificato da ricetta ripetibile (RR) a ricetta non ripetibile (RNR). Nel 2005 anche l'Agenzia Europea dei medicinali (EMA) ha analizzato il profilo di sicurezza dei vari FANS rilevando evidenze epidemiologiche di aumentato rischio gastrointestinale nei pazienti trattati con ketorolac, soprattutto nei Paesi in cui c'è un forte utilizzo off-label di questo farmaco. L'EMA ha concluso che il rapporto beneficio/rischio del ketorolac è positivo solo per l'uso a breve termine/acuto nelle indicazioni terapeutiche autorizzate (dolore postoperatorio e colica renale) raccomandando che il trattamento sia iniziato solo in ospedale. In Italia l'AIFA ha ritenuto opportuno non restringere l'utilizzo di ketorolac al solo ambito ospedaliero, ma ha inserito i medicinali contenenti ketorolac nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo (ormai non più attivo) e ha avviato una campagna di informazione per medici al fine di assicurare l'uso appropriato del farmaco<sup>[1]</sup>.

Il ketorolac in Italia è disponibile nelle formulazioni in compresse rivestite con film 10 mg, soluzione iniettabile 10 e 30 mg/ml e gocce orali, soluzione 20mg/ml. La soluzione iniettabile è destinata al solo uso intramuscolare o iniezione/infusione endovenosa. Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto raccomanda l'utilizzo per os soltanto nel trattamento a breve termine (massimo 5 giorni) del dolore postoperatorio di grado moderato e in soluzione iniettabile nel trattamento a breve termine (massimo 2 giorni) del dolore acuto postoperatorio di grado moderato-severo. Ketorolac è anche indicato nella cura del dolore da coliche renali, la posologia consigliata è una fiala da 30 mg per somministrazione intramuscolare o endovenosa<sup>[2]</sup>.

#### **I dati della segnalazione**

Nella banca dati della segnalazione spontanea italiana (RNF) sono presenti 874 segnalazioni di reazioni avverse correlate all'utilizzo di ketorolac, delle quali 34 sono inserite come casi di letteratura. La percentuale di reazioni gravi è di circa il 45% (410 schede). Le vie di somministrazione riportate sono diverse, ma la maggior parte delle schede si riferisce

all'utilizzo del farmaco per via intramuscolare, orale ed endovenosa. L'esito delle 874 segnalazioni è stato per il 46,6 % risoluzione completa della reazione, nel 27% miglioramento della reazione e nel 2,3 % dei casi l'esito è stato il decesso (22 pazienti).

Tra i 405 casi in cui è specificata la via di somministrazione intramuscolare, in 141 (35%) la durata della terapia superava la durata massima (2 giorni) con durata media di circa 9,5 giorni e un range da 3 ad 883 giorni di terapia. Il 57% di queste schede segnalava reazioni avverse gravi.

Delle 221 schede in cui il farmaco è stato assunto per via orale, in 51 casi la durata della terapia ha superato le indicazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (massimo 5 giorni). La durata media della terapia in questi casi è stata di 9,5 giorni con un range da 6 a 364.

Per quanto riguarda la somministrazione endovenosa (136 casi) in 13 casi la durata della terapia ha superato i 2 giorni con un range da 3 a 367 giorni.

Nella tabella sottostante viene riportata la percentuale di casi gravi rispetto all'utilizzo off-label e on-label del farmaco nelle tre vie di somministrazione autorizzate. In molte schede la durata della terapia risultava mancante.

Via di Somministrazione	Casi off-label		Casi on-label	
	N° segnalazioni	% gravi	N° segnalazioni	% gravi
intramuscolare	141	57	226	47
orale	51	71	158	37
endovenosa	13	61	117	36

In RNF sono inoltre presenti schede di segnalazione che riportano vie di somministrazione alternative rispetto a quella orale, intramuscolare e endovenosa, in particolare 5 casi di somministrazione off-label per via sublinguale della preparazione iniettabile, di cui 2 casi gravi. La durata massima dalla terapia è stata di un giorno.

Le reazioni avverse maggiormente segnalate sono state ulcera gastrointestinale e orticaria/eritema (più di 100 segnalazioni), insufficienza renale (più di 30), shock anafilattico e danno epatico.

### Altre fonti di informazioni

In banca dati OMS sono presenti 11.892 segnalazioni di reazione avversa associate all'utilizzo di ketorolac in totale, di cui 2.367 segnalazioni provengono dall'Europa. Il 58% delle segnalazioni europee riguarda pazienti di sesso femminile. L'Italia è il maggiore segnalatore (37%), seguito dalla Germania (30%), Spagna (21%) e Gran Bretagna (7%). Le reazioni maggiormente segnalate sono gastrointestinali e cutanee: nausea, vertigini, vomito, rash, prurito ed emorragia gastrointestinale.

Nella banca dati Eudravigilance (modulo post marketing) sono presenti 2.245 segnalazioni di reazione avversa associate all'utilizzo di ketorolac.

### Commento

In alcune circostanze l'uso dei farmaci off-label è basato su prove dalla letteratura scientifica, lo studio di Radley <sup>[3]</sup> sottolinea comunque che il 73% dell'uso off-label ha scarso o nessun

supporto scientifico. In alcuni casi l'uso off-label può diventare una pratica accettata fino a essere parte delle linee guida di società scientifiche.

I dati della segnalazione nella RNF indicano un largo impiego di ketorolac per un tempo superiore a quello raccomandato, sia per os che per via parenterale, con un aumento di rischio di reazioni avverse gravi.

### **Come comportarsi**

Gli effetti avversi correlati all'uso di ketorolac possono essere attenuati se il medicinale è somministrato alla minima dose efficace e per il minor tempo possibile per ottenere l'effetto analgesico, in linea con le raccomandazioni di EMA e AIFA. L'uso prolungato o comunque off-label può causare reazioni avverse più gravi di cui il medico prescrittore dovrebbe essere consapevole.

### **Per saperne di più**

1. Nota Informativa AIFA. Maggio 2007.
2. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Tora-Dol<sup>®</sup>.
3. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. Arch Intern Med. 2006 May 8;166(9):1021-6.

**NEW**

## ***I segnali di Farmacovigilanza – Anno 2013 (I° semestre)***

### **Macrogol e rigetto trapianto di rene per interazione con ciclosporina**

#### **Introduzione**

La ciclosporina è un polipeptide ciclico composto da 11 aminoacidi. Essa inibisce lo sviluppo delle reazioni immunitarie mediate da cellule (tra cui l'immunità da trapianto allogenico e la reazione da trapianto verso ospite "graft-versus-host disease") e la produzione di anticorpi dipendenti dai linfociti T. A livello cellulare inibisce sia la produzione che il rilascio di linfocine, tra cui l'interleuchina 2 o fattore di crescita dei linfociti T (T-cell growth factor, TCGF). La ciclosporina blocca i linfociti quiescenti nella fase G<sub>0</sub> o G<sub>1</sub> del ciclo cellulare e impedisce che l'antigene promuova il rilascio di linfocine da parte delle cellule T attivate. Tutti i dati disponibili indicano che la ciclosporina agisce sui linfociti in modo specifico e reversibile<sup>[1]</sup>.

Il macrogol, polietilenglicole ad alto peso molecolare (4000) è un lungo polimero su cui, mediante legami idrogeno, vengono adsorbite molecole d'acqua. Il macrogol aumenta il contenuto d'acqua nel lume intestinale, induce un aumento della massa fecale e rende più morbide le feci<sup>[2]</sup>.

#### **I dati della segnalazione**

Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza è presente un'unica segnalazione relativa ad un caso di rigetto acuto di trapianto che si è verificato il 24 aprile 2013 in una donna di 33 anni.

La paziente, a causa di tonsilliti ricorrenti, di natura verosimilmente streptococcica, aveva sviluppato un'endocardite ed una glomerulonefrite con successiva insufficienza renale.

Per tale motivo, era stata sottoposta a trapianto di rene nel maggio del 2002 ed in concomitanza con l'intervento aveva iniziato una terapia immunosoppressiva con ciclosporina (Sandimmun<sup>®</sup> Neoral), che continuava ad assumere al momento dell'evento, alla dose di 100 mg/die per via orale. Nel periodo immediatamente precedente (8-18 aprile 2013), la donna aveva assunto anche macrogol 4000, alla dose di 20 grammi/die per 10 giorni per una costipazione. Erano presenti numerosi farmaci concomitanti: metilprednisolone, nifedipina, atenololo, acido folico ed esomeprazolo.

E' stata eseguita una biopsia del rene trapiantato, che ha confermato la diagnosi di rigetto acuto di trapianto di tipo IIb secondo la classificazione di Banff (rigetto acuto mediato da cellule T e caratterizzato da arterite severa associata ad una perdita maggiore del 25% dell'area luminale).

Il valore della creatinina plasmatica al momento del rigetto era di 773 µmol/l (8,78 mg/dl).

Le azioni intraprese hanno comportato dapprima la sospensione della ciclosporina, la somministrazione di corticosteroidi e.v. e di globuline anti-timociti e successivamente l'avvio di una terapia immunosoppressiva di mantenimento con tacrolimus.

Al momento della segnalazione, la reazione avversa era in via di risoluzione con ripresa della funzionalità renale: il dosaggio della creatinina, effettuato il 10 maggio, indicava un valore di 177  $\mu\text{mol/l}$  (2,01 mg/dl) e l'ultimo controllo del 15 settembre, di 174  $\mu\text{mol/l}$  (1,98 mg/dl).

### **Altre fonti di informazioni**

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto di Sandimmun® Neoral<sup>[1]</sup> non contiene alcuna informazione riguardante una possibile interazione con macrogol. Riguardo ai pazienti sottoposti a trapianto si raccomanda di misurare frequentemente la concentrazione di ciclosporina nel sangue e, se necessario, correggerne il dosaggio, soprattutto durante l'inizio o l'interruzione della somministrazione del farmaco concomitante in grado di ridurre o aumentare la biodisponibilità della ciclosporina.

Nelle schede tecniche di alcune specialità medicinali contenenti macrogol<sup>[2]</sup> viene genericamente riportato che i lassativi possono abbreviare il tempo di permanenza nell'intestino e, di conseguenza, ridurre l'assorbimento di altri farmaci somministrati contemporaneamente per via orale: per tale ragione, si consiglia di lasciare un intervallo di almeno due ore tra le somministrazioni.

E' stata effettuata la ricerca di segnalazioni analoghe nel database olandese Lareb ed in quello inglese MHRA, con esito negativo.

Nessuna ulteriore informazione è reperibile nella banca dati Micromedex.

In letteratura è descritto il caso di un paziente di anni 28, affetto da glomerulosclerosi, condizionante emodialisi da due anni, sottoposto a trapianto di rene con esito positivo. E' stata immediatamente instaurata una terapia immunosoppressiva con ciclosporina (per via endovenosa il giorno precedente ed il giorno dell'intervento e successivamente per via orale), globuline anti-linfociti, corticosteroidi, azatioprina e mizoribina.

A distanza di due settimane dall'intervento, a causa dell'insorgere di una costipazione, il paziente è stato trattato con una soluzione di macrogol 3350 (500-700 ml bid) per 4 giorni. Durante tale periodo è stata rilevata una diminuzione della concentrazione plasmatica di ciclosporina da 238 a 55 ng/ml, che ha reso necessario il passaggio dalla somministrazione orale a quella endovenosa per riportarne i valori all'interno del range terapeutico.

Gli Autori hanno avanzato l'ipotesi che la diminuzione osservata fosse attribuibile ad un ridotto assorbimento del farmaco indotto dall'utilizzo concomitante di macrogol<sup>[3]</sup> e per confermarla hanno effettuato successivamente uno studio di farmacocinetica in modelli animali (ratti maschi Wistar).

A tutti i soggetti è stata somministrata ciclosporina ed un gruppo è stato trattato contemporaneamente anche con una soluzione di macrogol. Le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina ( $C^{\text{max}}$  e AUC) sono risultate significativamente più basse nel gruppo esposto a macrogol rispetto al gruppo di controllo, confermando l'ipotesi di partenza<sup>[4]</sup>.

### **Perché accade**

Nell'uomo, la ciclosporina è assorbita prevalentemente nel piccolo intestino con una biodisponibilità compresa tra il 20% ed il 50%: pertanto, la diminuzione del tempo di transito intestinale ne riduce anche l'assorbimento.

### **Come comportarsi**

La caduta delle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina aumenta il rischio di rigetto; nel caso di disfunzioni del tratto gastroenterico, tra cui la diarrea o il concomitante utilizzo di lassativi quali il macrogol, è necessario un attento monitoraggio dei livelli plasmatici del farmaco.

### **Per saperne di più**

1. Sandimmun® Neoral. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

2. Laxipeg<sup>®</sup>. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.  
Macro-P<sup>®</sup>. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.  
Regolint<sup>®</sup>. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.  
Pergidal<sup>®</sup>. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
3. Santa T, Nishihara K, Horie S, Kotaki H, Yamamoto K, Shibuya F, Ito K, Sawada Y, Kawabe K, Iga T. Decreased cyclosporine absorption after treatment with GoLytely lavage solution in a kidney transplant patient. Ann Pharmacother. 1994 Jul-Aug;28(7-8):963-4.
4. Santa T, Nishihara K, Horie S, Kotaki H, Sawada Y, Kawabe K, Iga T. Decreased cyclosporin A absorption after treatment with GoLytely lavage solution in rats. J Pharm Pharmacol. 1994 Jul;46(7):606-7.