

ReA

REAZIONI

bollettino di farmacovigilanza dell'AIFA

In questo numero:**Statine**: sulla bilancia gli effetti negativiNiente più **amantadina** per l'influenzaRischio ischemia da **ritodrina** e **isossisuprina**Nuovi dati su **bifosfonati** e fratture atipiche di femore**Gli effetti indesiderati delle statine**

Non ci sono prove di effetti benefici delle statine che vadano oltre alla riduzione del rischio cardiovascolare mentre sono possibili effetti avversi che devono spingere a una prescrizione appropriata.

Per valutare gli effetti "non intenzionali" delle statine sono stati analizzati in Gran Bretagna oltre due milioni di pazienti, il 10,7% dei quali (225.922) aveva ricevuto per la prima volta la prescrizione di una statina (simvastatina nel 70,7% dei casi, atorvastatina nel 22,3%, pravastatina nel 3,6%, rosuvastatina nell'1,9% e fluvastatina nell'1,4%). I pazienti sono stati seguiti in uno studio prospettico in aperto.

Anzitutto si sono valutate le supposte proprietà benefiche delle statine su alcune condizioni, ma in tutte non è emerso un dato significativo (Parkinson, artrite reumatoide, tromboembolia venosa, demenza, fratture osteoporotiche, cancro dello stomaco, cancro del colon, cancro del polmone, melanoma, cancro del rene, cancro della mammella e cancro della prostata) tranne che per il cancro dell'esofago, con una lieve riduzione del rischio di esserne colpiti. A fronte di ciò è emerso l'aumento di rischio per diverse condizioni e in particolare: disfunzioni epatiche, insufficienza renale acuta, miopatie e cataratta. Tali effetti avversi avevano una frequenza simile con i vari tipi di statine con l'unica eccezione delle disfunzioni epatiche, più frequenti con la fluvastatina. I rischi persistevano per tutta la durata del trattamento, ma erano maggiori nel primo anno. L'interruzione della terapia riportava il rischio alla situazione normale entro un periodo variabile fra uno e tre anni.

I numeri di casi da trattare per osservare un evento avverso (NNH) nell'arco di cinque anni erano superiori a 400 per l'insufficienza renale acuta, attorno a 250 per la miopatia moderata o grave (ma negli uomini il rischio era maggiore, con un NNH di 91), circa 130 per le disfunzioni epatiche moderate o gravi e attorno a 30 per la cataratta. Questo a fronte del numero di casi da trattare (NNT) nell'arco di cinque anni per prevenire un caso di malattia cardiovascolare (in un soggetto con soglia di rischio cardiovascolare al 20%) fra 33 e 37.

In pratica

Le statine sono efficaci nel ridurre il rischio cardiovascolare ma hanno diversi effetti avversi, alcuni dei quali gravi, per cui la loro prescrizione deve essere sempre fatta in maniera appropriata soppesando rischi e benefici.

In caso di comparsa di reazione avversa la sospensione della terapia porta nella maggior parte dei casi alla remissione della sintomatologia.

Bibliografia

Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the Qresearch database. *Brit Med J* 2010;340:c2197.

L'amantadina non va più usata come profilassi dell'influenza A

È stata eliminata per l'amantadina l'indicazione d'uso "Profilassi e terapia precoce dell'influenza da virus influenzali di tipo A", ciò anche a causa dei dati relativi agli effetti avversi cardiovascolari. Sono state inoltre introdotte nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto nuove controindicazioni per i pazienti con patologie cardiocircolatorie e squilibri idroelettrolitici.

Le decisioni sono state prese in seguito alla pubblicazione da parte dei CDC (Center for Disease Control and Prevention) di Atlanta dei dati dell'influenza appena passata: il 100% dei campioni virali H3N2 e H1N1 è risultato resistente all'amantadina. A ciò si aggiunge la segnalazione di alcuni casi di aritmie cardiache, quali tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare, torsade de pointes e prolungamento del tratto QT in soggetti trattati con il farmaco.

In pratica

- Prima di iniziare il trattamento con amantadina occorre effettuare un ECG, ripetendolo a distanza di 1 e 3 settimane dopo l'inizio, per determinare l'intervallo Q-T.
- Occorre evitare la cosomministrazione con altri farmaci noti per allungare l'intervallo Q-T.
- In caso di disturbi del ritmo interrompere la terapia con amantadina.
- Non usare il farmaco come profilassi nell'influenza A.

Per saperne di più

La [Nota informativa importante](#) dell'AIFA

Il [Riassunto delle caratteristiche tecniche](#) del prodotto

Rischio ischemia miocardica con ritodrina e isossisuprina

Sono state introdotte importanti modifiche di sicurezza riguardo al rischio cardiovascolare nel Riassunto delle caratteristiche di prodotto e foglio illustrativo di ritodrina (Miolene®) e isossisuprina (Vasosuprina®) che hanno come unica indicazione l'uso nel parto prematuro.

A maggio 2007, a seguito di una revisione dei dati di letteratura, dati provenienti dagli studi clinici e segnalazioni spontanee, sono emerse importanti informazioni di sicurezza sull'associazione tra salbutamolo e ischemia miocardica. Nel settembre 2009, l'EMA ha ritenuto opportuno estendere il provvedimento all'intera classe dei beta agonisti a breve durata d'azione, tra cui quelli a indicazione ostetrica. Sia dalla letteratura scientifica sia dalla segnalazione spontanea emergono casi di ischemia miocardica in donne trattate con beta agonisti per parto prematuro, soprattutto con le formulazioni iniettabili.

L'azienda produttrice di ritodrina e isossisuprina (Lusfarmaco) ha condotto una revisione dei dati disponibili sull'associazione tra ritodrina, isossisuprina e ischemia miocardica e dall'analisi sono emerse prove dell'associazione tra ischemia miocardica e ritodrina nel trattamento del parto prematuro.

In pratica

- Sia ritodrina sia isossisuprina devono essere utilizzati con cautela nella tocolisi, monitorando le funzioni cardiorespiratorie attraverso l'ECG. Il trattamento deve essere interrotto qualora si presentino segni di ischemia (come dolore toracico o modifiche dell'ECG).
- Ritodrina e isossisuprina non devono essere utilizzati come tocolitici, in particolare nelle donne con cardiopatia ischemica preesistente o in quelle con importanti fattori di rischio per cardiopatia ischemica.
- Le donne devono essere informate di riferire al proprio medico, prima di iniziare la terapia con ritodrina e isossisuprina, se hanno una storia di cardiopatia, ritmo cardiaco irregolare o angina.
- Le donne devono essere informate di rivolgersi al medico qualora manifestassero dolore toracico (dovuto a problemi cardiologici come l'angina) in corso di terapia con ritodrina e isossisuprina.

Per saperne di più

La [Nota informativa importante](#) dell'AIFA

Bifosfonati e fratture di femore

Sembrerebbero infondate le preoccupazioni sul possibile aumento di rischio di fratture atipiche del femore (cioè fratture sottotrocanteriche e diafisarie) con l'uso dei bifosfonati. Alcuni recenti case-report avevano avanzato questa ipotesi, mentre uno studio di popolazione sembrava smentirla. Non c'erano però dati da studi controllati e randomizzati. Ora un gruppo internazionale ha condotto un'analisi secondaria raccogliendo i dati di tre grossi studi controllati e randomizzati sui bifosfonati per un totale di 14.195 donne trattate. In totale sono state individuate 12 fratture atipiche di femore in 10 pazienti, corrispondenti a un tasso combinato di 2,3 casi ogni 10.000 anni-paziente. Il confronto fra donne trattate con il farmaco e donne trattate con placebo non mostrava una diversa frequenza fra i due gruppi (hazard ratio: 1,03 per l'alendronato, 1,50 per l'acido zoledronico e 1,33 per l'alendronato continuato, tutti dati non significativi).

In pratica

La terapia con bifosfonati nelle donne in menopausa non sembra associarsi a un rischio aumentato di fratture atipiche del femore. Come sottolineano anche gli autori dello studio

non si possono trarre conclusioni definitive perché, vista la frequenza molto bassa di questo tipo di fratture, può darsi che lo studio non avesse la potenza statistica sufficiente per far emergere una diversità fra i due gruppi.

Bibliografia

Black D, Kelly M, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010;DOI:10.1056/NEJMoa1001086.