

Farmacovigilanza

Note Informative AIFA ed EMA
Dicembre 2010

Si parla di: Soluzioni di dialisi peritoneale BAXTER; Thelin; Isotreonina Ranbaxy; Avastin; Somatropina; Revlimid; Romiplostin; Tinset 2.5%; trattamento della degenerazione maculare neovascolare; uso di Fans nei bambini; esposizione in utero ad antidepressivi SSRI; Roactemra.

SINTESI DELLE PIU' RECENTI SEGNALAZIONI SULLA SICUREZZA DEI FARMACI

[Note Informative Importanti su Dianeal, Extraneal e Nutrineal](#) del 27 dicembre e del 17 dicembre 2010.

L'agenzia Europea dei medicinali (EMA) è stata informata da Baxter della possibile presenza di endotossine nelle soluzioni per dialisi peritoneale usate in pazienti con insufficienza renale.

Le soluzioni interessate sono: Dianeal, Extraneal e Nutrineal.

La presenza di endotossine può sviluppare peritonite asettica.

Si è provveduto al ritiro di tutti i lotti potenzialmente interessati dall'inquinamento con endotossine, ma si raccomanda che i pazienti più critici abbiano ancora accesso alle cure con un attento monitoraggio da parte dei medici preposti. Questi ultimi dovranno, poi, valutare i vantaggi della continuazione della terapia con i lotti segnalati (fino a completa sostituzione).

Per identificare i nuovi lotti non implicati, l'utilizzatore deve controllare le combinazioni delle prime tre cifre/lettere del numero di lotto: se la combinazione inizia con 10L, il lotto non è coinvolto. Tutti i lotti successivi non implicati avranno la sequenza: 11A..., 11B..., ecc.

[Note Informative Importanti sul medicinale Thelin \(Sitaxentan sodium\)](#) del 23 dicembre e del 10 dicembre 2010.

Pfizer ha deciso di ritirare volontariamente dal mercato mondiale il farmaco Thelin (Sitaxentan) a seguito di nuove informazioni su due casi fatali per danno epatico.

Sitaxentan è indicato nell'ipertensione arteriosa polmonare in quanto potente antagonista dei recettori dell'endotelina A (ETA) presenti sulle cellule della muscolatura liscia, responsabili di vasocostrizione e rimodellamento vascolare.

Sono stati interrotti, inoltre, tutti i trial clinici in corso.

I pazienti in cura o che partecipano ad uno studio devono passare a trattamenti alternativi (si veda la nota del 23-12).

[Isotretinoina Ranbaxy](#) del 21 dicembre 2010 (NB: non in commercio in Italia).

Isotretinoina è un farmaco retinoide (derivante dalla vitamina A) usato per l'acne grave quando, quest'ultima, non ha risposto ai trattamenti standard.

La casa farmaceutica Ranbaxy ha richiesto ad EMA l'autorizzazione all'immissione in commercio di Isotretinoina come farmaco equivalente. Poiché lo studio di bioequivalenza è stato effettuato "a digiuno", mentre isotretinoina va assunta con il cibo (come è riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto), la richiesta è stata rifiutata.

[Comunicato Stampa EMA sul medicinale Avastin](#) del 16 dicembre 2010.

Avastin è un farmaco antitumorale che contiene Bevacizumab (anticorpo monoclonale).

Associato a diversi farmaci antineoplastici, viene indicato nel trattamento del tumore di: colon, retto, polmone, rene o mammella.

Il Comitato per i medicinali ad uso umano (CHMP) dell'EMA ha valutato l'uso di Avastin nel caso di cancro della mammella, in seguito alla richiesta di includere nelle indicazioni la terapia di combinazione con capecitabina.

Il Comitato ha concluso che i benefici sono stati relativamente modesti e non superiori all'elevata tossicità: non vi è stata, quindi, estensione dell'indicazione.

Un'altra associazione (per il cancro alla mammella) è quella con docetaxel: tramite nuovi studi, si è concluso che ci sono incertezze sull'effetto nei confronti della sopravvivenza totale e di quella libera da progressione. Pertanto, i rischi non superano più i benefici.

Il Comitato ha, infine, valutato l'associazione tra bevacizumab e paclitaxel (sempre nel tumore della mammella), arrivando a concludere che i benefici continuano a superare i rischi: *viene, pertanto, raccomandato l'uso di Avastin, nel caso di tumore alla mammella, solo in combinazione con paclitaxel.*

[Comunicati Stampa EMA sui medicinali a base di Somatropina](#) del 16 dicembre e del 10 dicembre 2010.

Somatropina è un ormone della crescita, prodotto tramite tecnologia del DNA ricombinante.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha avviato una revisione delle informazioni sulla sicurezza dei farmaci a base di somatropina per rivalutarne il profilo beneficio/rischio.

L'Agenzia Francese dei Farmaci ha comunicato all'EMA i risultati di uno studio epidemiologico a lungo termine in cui è stato evidenziato un aumentato rischio di mortalità nei pazienti trattati con somatropina rispetto alla popolazione generale.

Alla luce di queste informazioni, il Comitato per i medicinali ad uso umano (CHMP) dell'EMA ha riscontrato che non vi è un problema immediato, ma occorre attenersi scrupolosamente al dosaggio massimo di 50 µg/kg/die.

La revisione da parte di EMA è attualmente in corso.

Nota Informativa Importante su Revlimid (lenalidomide) del 16 dicembre 2010.

Revlimid (lenalidomide) è un agente immunomodulante usato nel mieloma multiplo (MM) in associazione con desametasone in pazienti sottoposti ad almeno una precedente terapia.

Il meccanismo d'azione della lenalidomide include proprietà anti-neoplastiche, anti-angiogeniche, pro-eritropoietiche ed immunomodulatorie. La lenalidomide inibisce la proliferazione di specifiche cellule tumorali ematopoietiche (comprese le plasmacellule tumorali del MM e quelle con delezione del cromosoma 5), potenzia l'immunità cellulo-mediata da linfociti T e cellule natural killer (NK) ed aumenta il numero di cellule NKT; inibisce l'angiogenesi bloccando la migrazione e l'adesione delle cellule endoteliali e la formazione di microvasi; aumenta la produzione di emoglobina fetale da parte delle cellule staminali ematopoietiche CD34+, ed inibisce la produzione di citochine proinfiammatorie (ad es. TNF- α e IL-6) da parte dei monociti.

Recentemente, è stato riscontrato un aumentato rischio di tromboembolismo venoso ed arterioso con lenalidomide e desametasone usati in associazione.

EMA ed AIFA, in accordo con la ditta produttrice, raccomandano:

- attento monitoraggio dei pazienti;
- minimizzare fattori di rischio come fumo, ipertensione, iperlipidemia;
- precauzioni d'uso;
- assunzione di antitrombotici a scopo profilattico;
- eventuale interruzione del trattamento.

Nota Informativa Importante su Romiplostim (Nplate) del 15 dicembre 2010.

Romiplostim è un farmaco antiemorragico ad attività agonista nei confronti della trombocitopietina (ormone che stimola la produzione di piastrine).

Le indicazioni di Romiplostim ne prevedono l'uso in pazienti adulti affetti da porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) splenectomizzati che sono refrattari ad altri trattamenti (ad es: corticosteroidi, immunoglobuline), inoltre, può essere preso in considerazione come trattamento di seconda linea nei pazienti adulti non splenectomizzati, per i quali l'intervento chirurgico è controindicato.

Le ultime raccomandazioni su Romiplostim, prevedono che:

- a causa del verificarsi di casi tromboembolici splancnici, si proceda con un aggiustamento della dose tramite conta piastrinica settimanale;
- per minimizzare il rischio di eventi trombotici/tromboembolici, i valori-soglia della conta piastrinica sono abbassati: $>150 \times 10^9/L$ per due settimane e a $>250 \times 10^9/L$;
- NON venga impiegato in pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave, a meno che il beneficio atteso non superi il rischio di trombosi venosa portale.

Nota Informativa Importante su Tinset del 15 dicembre 2010.

Sono stati modificati gli stampati del Tinset 2.5% (oxatomide), antistaminico ad uso sistemico e topico.

In particolare, per evitare nei bambini un rischio di sovradosaggio dovuto ad errore posologico o ad ingestione accidentale, si è proceduto con l'inserimento, negli stampati del medicinale, di:

- pittogrammi esplicativi per la chiusura del tappo di Tinset 2.5%;
- le frasi:

“Per soggetti in età pediatrica di età uguale o superiore a 1 anno e con peso corporeo inferiore a 12 kg, come per soggetti in età pediatrica con peso corporeo superiore a 48 kg, consultare il medico”.

“Il numero di gocce da somministrare al bambino deve essere calcolato in base al peso corporeo del bambino”.

“In caso di dubbi sulla corretta dose da somministrare al bambino, chiedi al suo medico o farmacista”.

“Un sovradosaggio può portare a gravi effetti indesiderati specialmente nei bambini, pertanto è necessario attenersi scrupolosamente ai dosaggi consigliati. Per evitare un accidentale sovradosaggio, le dosi da somministrare vanno calcolate in gocce”.

“Il prodotto ha un aspetto simile al latte e per questo può attrarre l'attenzione dei bambini; pertanto è fortemente raccomandato ai genitori del bambino di osservare le seguenti regole: durante la somministrazione del medicinale, tenere il flacone aperto lontano dalla portata del bambino; dopo l'utilizzo del medicinale, chiudere accuratamente la chiusura a prova di bambino del flacone col contagocce e conservare il medicinale in un posto adatto, lontano dalla portata e dalla vista del bambino”.

“Agitare il flacone contenente la sospensione con forza e accuratamente prima di ogni utilizzo”.

Utilizzo trattamenti per degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età del 7 dicembre 2010.

AIFA rileva che nel paragrafo “Controindicazioni” degli RCP delle specialità medicinali ranimizumab e pagaptanib (indicati per il “Trattamento della degenerazione maculare neovascolare – essudativa – correlata all'età”) non sono presenti evidenti e dichiarate **controindicazioni** al trattamento per pazienti sottoposti a precedenti terapie intravitreali con antiangiogenetici; pertanto, viene rimossa la misura cautelativa, precedentemente imposta nei Registri, per gestire le prime fasi di commercializzazione dei prodotti coinvolti, riguardante la non iscrivibilità di pazienti con pregressi trattamenti intravitreali.

Raccomandazioni del Working Group Pediatrico dell'AIFA sull'uso dei Fans del 3 dicembre 2010.

Negli ultimi anni si è registrato un aumento delle segnalazioni di sospette Reazioni Avverse (ADR) a farmaci anti-infiammatori non steroidei (Fans), in età pediatrica.

Le controindicazioni coinvolgono principalmente la cute, ma anche l'apparato gastro-intestinale (con emorragie) e sono stati segnalati alcuni casi di compromissione renale.

I principi attivi interessati sono: ketoprofene sale di lisina ed ibuprofene.

In base a quanto emerso, il Working Group Pediatrico dell'Aifa ha sottolineato che:

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale – Coordinamento di Farmacovigilanza

- paracetamolo ed ibuprofene sono gli unici antipiretici raccomandati in età pediatrica;
- paracetamolo ed ibuprofene non vanno usati in combinazione (non vi sono evidenze su sicurezza ed efficacia dell'associazione rispetto alla terapia con singolo farmaco);
- l'ibuprofene non è raccomandato in bambini con varicella o in stato di disidratazione;
- è indispensabile prestare attenzione a possibili fattori concomitanti che possano incrementare il rischio di tossicità (trattamenti farmacologici, vomito e stato di disidratazione);
- è raccomandata cautela in casi di grave insufficienza epatica o renale o in soggetti con malnutrizione grave;
- non vi è alcuno studio pubblicato in letteratura che abbia dimostrato l'efficacia dei Fans nell'abbreviare la durata della sintomatologia nel caso di infezioni delle vie respiratorie: **l'impiego, quindi, è fortemente sconsigliato.**

[Raccomandazioni del Working Group Pediatrico dell'AIFA su Paroxetina ed Olanzapina \(SSRI\)](#) del 3 dicembre 2010.

Si sottolinea che la depressione in gravidanza è relativamente frequente (6,5 – 12,9%) e che si è avuta segnalazione di un caso di sindrome da astinenza perinatale da paroxetina ed olanzapina (con: cianosi, respiro assente, ipotono generalizzato e bradicardia, opistotono, crisi tonico clonica generalizzata).

Questo caso, unito a segnalazioni di anomalie congenite, già presenti in rete e correlate all'uso di SSRI in gravidanza, porta a raccomandare agli operatori sanitari coinvolti nell'assistenza perinatale di sorvegliare attentamente e valutare, in diagnosi differenziale, anche l'esposizione ad eventuali farmaci antidepressivi e di segnalare le reazioni avverse osservate.

[Nota Informativa Importante su RoActemra \(tocilizumab\)](#) del 2 dicembre 2010.

Tocilizumab è un anticorpo monoclonale che lega i recettori IL-6 (citochina pro infiammatoria pleiotropica, coinvolta in diversi processi fisiologici, quali l'attivazione delle cellule T, l'induzione della secrezione delle immunoglobuline, l'induzione della sintesi epatica delle proteine di fase acuta e la stimolazione dell'emopoiesi). IL-6 è coinvolta nella patogenesi di malattie, tra cui malattie infiammatorie, osteoporosi e neoplasie.

RoActemra, in associazione con Metotrexato (MTX), è indicato per l'artrite reumatoide (AR) in pazienti non responder od intolleranti a precedenti terapie con farmaci antireumatici.

E' previsto, inoltre, un impiego in monoterapia, in caso di intolleranza a MTX.

Poiché si è verificato un caso di anafilassi fatale, le Autorità Regolatorie Europee (EMA) ed AIFA, hanno reso noto che sono state apportate modifiche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) con un aggiornamento alle informazioni su reazioni di ipersensibilità.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale – Coordinamento di Farmacovigilanza

AIFA ed EMA hanno, inoltre, precisato che:

- gli operatori sanitari devono sorvegliare e comunicare qualsiasi caso di ipersensibilità o anafilassi a Tocilizumab;
- deve essere sempre disponibile un trattamento di primo intervento, qualora si verifichi un caso di reazione anafilattica.

Si ricorda che i Professionisti Sanitari (medici, dentisti, farmacisti, infermieri, fisioterapisti, tecnici di radiologia ecc.) devono segnalare:

- * tutte le sospette reazioni avverse gravi ed inattese
- * tutte le sospette reazioni avverse (gravi, non gravi, attese ed inattese) per i vaccini e per i farmaci di nuova commercializzazione (Monitoraggio intensivo).

Si allega la scheda per la segnalazione in formato elettronico sovrascrivibile per agevolare la procedura di inoltrato.

Le segnalazioni vanno inviate al Responsabile di Farmacovigilanza delle rispettive Aziende.

Cordialmente,

Il Responsabile Farmacovigilanza
Azienda Ospedaliera
Dott. Rossella Carletti
Tel: 0532/237605
r.carletti@ospfe.it

Il Responsabile Farmacovigilanza
Azienda USL
Dott. Angela Benini
Tel: 0532/235948
angela.benini@ausl.fe.it