

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza

FARMACOVIGILANZA

Note Informative AIFA EMA Febbraio 2012



Si parla di:

Halaven (eribulina), Aliskiren, Vivaglobin (immunoglobulina normale umana), medicinali anti-tubercolosi, Victrelis (boceprevir), nimesulide, tossina botulinica, orlistat, medicinali contenenti aprotinina, Revatio (sildenafil citrato), pillole contraccettive.

SINTESI DELLE PIU' RECENTI SEGNALAZIONI SULLA SICUREZZA DEI FARMACI

[Nota informativa importante su Halaven® \(eribulina\)](#) del 29 febbraio 2012.

Halaven contiene eribulina in forma di sale "eribulina mesilato" che rilascia il principio attivo eribulina ed è indicato nel trattamento del tumore della mammella in fase metastatica.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) informa gli operatori sanitari che esiste un rischio di errore nella somministrazione di Halaven (eribulina), perché nell'Unione Europea la dose è espressa in modo diverso rispetto ad altri paesi (es. negli Stati Uniti e in Svizzera); tale differenza si nota anche in alcune pubblicazioni scientifiche (studio cardine EMBRACE).

La dose raccomandata di Halaven nelle informazioni sul medicinale valida nell'UE è 1,23 mg/m² e si riferisce alla base del principio attivo eribulina.

Pertanto, al fine di evitare incomprensioni e garantire che i pazienti siano trattati con la dose corretta, AIFA raccomanda ai medici prescrittori e ai farmacisti di prescrivere e dispensare Halaven in conformità alle informazioni sul medicinale valide nell'UE.

[Nota informativa importante su Aliskiren](#) del 27 febbraio 2012 e [Comunicato Stampa EMA su aliskiren](#) del 17 febbraio 2012.

Aliskiren è un inibitore potente e selettivo della renina, utilizzato per il trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

AIFA in accordo con EMA rende noto che i medicinali a base di aliskiren sono controindicati in associazione con ACE-inibitori e con i sartani nei pazienti con diabete mellito di tipo I o di tipo II e in quelli con insufficienza renale (VFG < 60 ml/min/1,73 m²). Per tutti gli altri pazienti, l'uso dei medicinali a base di aliskiren in associazione con gli ACE-inibitori o i sartani non è raccomandato.

Questa raccomandazione fa seguito ad una rivalutazione da parte del CHMP, avviata in dicembre 2011, dopo che EMA era stata informata dal titolare dell'AIC della decisione di interrompere lo studio ALTITUDE (studio di fase III controllato con placebo che ha incluso pazienti con diabete di tipo II ed insufficienza renale e/o malattie cardiovascolari). L'interruzione dello studio è avvenuta perché sono emerse evidenze di un rischio di eventi avversi (ipotensione, sincope, ictus, iperkaliemia e alterazioni della funzionalità renale, inclusa insufficienza renale acuta) quando aliskiren è assunto in combinazione con ACE-inibitori o sartani.

Pertanto, si precisa:

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

- gli operatori sanitari devono interrompere il trattamento con aliskiren e non devono iniziare un nuovo trattamento con lo stesso in pazienti con diabete mellito o con insufficienza renale ($VFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) che stiano assumendo un ACE-inibitore o un sartano, e se necessario devono considerare un trattamento antiipertensivo alternativo;
- per tutti gli altri pazienti occorre considerare con attenzione il rapporto beneficio/rischio prima di continuare la terapia;

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei medicinali a base di aliskiren sarà aggiornato per contenere tali raccomandazioni.

[Documento di domande e risposte su Vivaglobin](#) del 17 febbraio 2012.

Vivaglobin è una soluzione per iniezione sottocutanea che contiene immunoglobulina normale umana utilizzata negli adulti e bambini con sindrome da immunodeficienza primaria. Inoltre è utilizzata per fornire anticorpi a pazienti oncologici che ne hanno carenza.

EMA ha completato una revisione di Vivaglobin, a seguito del rinvenimento di impurezze nel medicinale che possono causare eventi tromboembolici. Indagini dell'azienda titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno scoperto che del materiale, utilizzato durante l'estrazione di Vivaglobin dal sangue, ha prodotto impurezze in grado di innescare la formazione di coaguli di sangue.

Pertanto, su richiesta di EMA, l'azienda produttrice ha intrapreso azioni correttive per rimuovere l'impurezza modificando il processo produttivo.

EMA ha concluso che le modifiche apportate al processo produttivo riducono effettivamente il rischio di eventi tromboembolici e ha raccomandato che tali modifiche siano formalmente incluse nell'autorizzazione all'immissione in commercio di Vivaglobin.

[Comunicato Stampa EMA su medicinali anti-tubercolosi](#) del 17 febbraio 2012.

EMA ha concluso una revisione sulle raccomandazioni per la posologia dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per i medicinali anti-tubercolosi in prima linea nei bambini.

EMA ha riconosciuto che il regime posologico per la terapia anti-tubercolosi in prima linea è difficile da definire nei bambini a causa della scarsa disponibilità di dati disponibili e della presenza di notevoli altri fattori confondenti e concorda con le raccomandazioni sulla posologia dell'OMS per etambutolo, isoniazide, pirazinamide e rifampicina nei bambini al di sopra di tre mesi, come di seguito riportato:

- Etambutolo: 20 (15-25) mg/kg
- Isoniazide: 10 (10-15) mg/kg
- Pirazinamide: 35 (30-40) mg/kg
- Rifampicina: 15 (10-20) mg/kg

Infine EMA concorda con le conclusioni dell'OMS sull'impossibilità di dare raccomandazioni sulla posologia nei bambini al di sotto dei tre mesi a causa della carenza di dati specifici.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza

[Comunicato Stampa EMA su Victrelis \(boceprevir\)](#) del 17 febbraio 2012.

Boceprevir è un inibitore delle proteasi utilizzato nel trattamento dell'epatite C cronica (CHC) di genotipo 1.

Uno studio di interazione condotto su volontari sani da parte della ditta titolare dell'AIC di Victrelis ha evidenziato l'interazione farmacologica tra i medicinali per il trattamento dell'epatite C e gli inibitori delle proteasi HIV potenziati da ritonavir, atazanavir, duranavir e lopinavir. EMA comunica agli operatori sanitari ed ai pazienti che le interazioni farmacologiche possono potenzialmente ridurre l'efficacia di questi stessi medicinali quando co-somministrati.

In particolare è stato osservato che i livelli ematici di tutti e tre i medicinali per l'HIV erano nettamente inferiori al previsto quando somministrati insieme a Victrelis. E' stato inoltre rilevato che i livelli ematici di Victrelis erano nettamente inferiori al previsto quando veniva somministrato insieme a darunavir o lopinavir potenziato con ritonavir, mentre questo effetto non è stato osservato con atazanavir potenziato con ritonavir.

Il CHMP di EMA ha concluso che i ridotti livelli ematici osservati nello studio di interazione possono dimostrare che i medicinali sono meno efficaci quando somministrati a pazienti che sono co-infetti con il virus dell'epatite C e l'HIV. Tuttavia, il CHMP ritiene che siano necessari dati provenienti da studi clinici in corso su pazienti co-infetti per valutare l'impatto clinico dei risultati di questa interazione farmacologica in questi pazienti.

In attesa dei dati provenienti da questi studi, il Comitato ha raccomandato un aggiornamento delle informazioni sul prodotto per informare i medici e i pazienti su questa interazione come misura precauzionale.

[Nota Informativa Importante su Nimesulide](#) del 17 febbraio 2012.

Nimesulide è un medicinale antiinfiammatorio non steroideo non selettivo (FANS).

Il CHMP di EMA, nel gennaio 2010, ha avviato una rivalutazione completa dei benefici e dei rischi dei medicinali per uso sistemico contenenti nimesulide a causa dell'aumentato rischio di tossicità gastrointestinale ed epatica.

Al termine della valutazione completa di tutti i dati disponibili, il CHMP di EMA ha concluso che il profilo beneficio/rischio dei medicinali per uso sistemico contenenti nimesulide non è più favorevole nell'uso cronico del "trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa". Infatti, questo impiego comporterebbe una terapia a lungo termine con un conseguente aumento del rischio di danno epatico. Pertanto il trattamento con nimesulide deve essere limitato esclusivamente alle condizioni acute: dolore acuto e dismenorrea primaria. Il Foglio illustrativo sarà aggiornato per contenere tali informazioni.

Si precisa, inoltre, che nella Scheda Tecnica di medicinali contenenti nimesulide è riportato come controindicato l'uso in caso di febbre e/o sintomi influenzali.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

[Nota Informativa Importante su Tossina Botulinica](#) del 17 febbraio 2012.

La tossina botulinica è una neurotossina prodotta in anaerobiosi dal microrganismo *Clostridium botulinum*, agisce direttamente sulle giunzioni neuro-muscolari e penetra all'interno del motoneurone dove inibisce il rilascio dell'acetilcolina, impedendo la trasmissione dello stimolo nervoso e causando la paralisi flaccida.

In Italia è approvata per le seguenti indicazioni:

- Usi terapeutici (tossina botulinica di tipo A e B): spasticità focale; deformità dinamica del piede equino dovuta a spasticità in pazienti pediatrici deambulanti con paralisi cerebrali, di età ≥ 2 anni; disabilità della mano o del polso dovuta a ictus; blefarospasmo; emispasmo facciale e distonie focali associate; torcicollo spasmodico; iperidrosi primaria persistente e severa delle ascelle che interferisce con le normali attività quotidiane ed è resistente al trattamento topico;
- Usi estetici (tossina botulinica di tipo A): temporaneo miglioramento delle rughe verticali, di grado da moderato a grave, tra le sopracciglia al corrugamento, negli adulti di età < 65 anni, quando la gravità di tali rughe ha un importante impatto psicologico per il paziente.

Tuttavia, nella medicina estetica, la tossina botulinica è usata impropriamente (off-label) anche per altre tipologie di rughe con il conseguente rischio di esporre i pazienti a trattamenti per i quali non è stata dimostrata la sicurezza.

Pertanto AIFA raccomanda ai medici cautela nell'uso estetico della tossina botulinica ed in particolare raccomanda di attenersi rigorosamente a quanto autorizzato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto; informare adeguatamente i pazienti sia dei rischi che dei benefici conseguenti alla somministrazione della tossina botulinica; usare, immediatamente dopo la ricostituzione, ogni singola fiala o flaconcino per trattare un solo ed unico paziente; tenere sotto stretta osservazione i pazienti a cui viene somministrata la tossina botulinica.

[Comunicato Stampa EMA su orlistat](#) del 16 febbraio 2012.

Orlistat è un medicinale anti-obesità che agisce a livello periferico bloccando l'azione delle lipasi gastrointestinali. Nell'agosto 2011, su richiesta della Commissione europea, è stata avviata una revisione dei medicinali contenenti orlistat, a seguito di segnalazioni spontanee di gravi danni epatici.

Il CHMP di EMA ha riesaminato tutti i dati disponibili sul rischio di danno epatico ed altri effetti collaterali di orlistat e ha ritenuto che non vi siano né evidenze significative sull'aumento di rischio di grave danno epatico associato ad orlistat né meccanismi conosciuti secondo i quali orlistat possa causare disturbi epatici. Pertanto, nonostante i casi molto rari di danno epatico grave per il quale il nesso di causalità con orlistat non può essere escluso, i dati non forniscono una buona evidenza di associazione causale.

EMA ha quindi concluso che i benefici di orlistat continuano a superare i rischi, e ha raccomandato che le autorizzazioni all'immissione in commercio di tutti i medicinali contenenti orlistat siano

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

mantenute e che, nelle informazioni del prodotto, siano inseriti i possibili effetti avversi molto rari a livello epatico.

[Comunicato Stampa EMA sui medicinali contenenti aprotinina](#) del 16 febbraio 2012.

Aprotinina è un farmaco antifibrinolitico, usato per prevenire un'eccessiva perdita ematica. Agisce impedendo l'esaurimento di fibrina.

Prima della sua sospensione nel 2008, aprotinina è stata autorizzata per i pazienti sottoposti a intervento chirurgico di bypass coronarico.

L'EMA ha raccomandato la sospensione del provvedimento di interruzione delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti aprotinina nell'Unione Europea (UE). Questo deriva da una revisione completa del profilo beneficio/rischio di tutti i farmaci antifibrinolitici, per i quali è stato accertato che i risultati dello studio BART, su cui si basava la sospensione, non sono affidabili.

EMA ha concluso che i benefici di aprotinina nel prevenire un'eccessiva perdita ematica sono superiori ai suoi rischi nei pazienti sottoposti a chirurgia di bypass coronarico e che sono ad alto rischio di sanguinamento massivo.

Come condizione per la revoca della sospensione all'immissione in commercio, EMA ha raccomandato che i medici siano avvertiti del rischio di somministrare ai pazienti poca eparina e ha disposto di istituire un Registro per rilevare le informazioni sull'uso di aprotinina nell'UE.

[Nota Informativa Importante su Revatio \(sildenafil citrato\)](#) del 9 febbraio 2012.

Revatio è un medicinale utilizzato nel trattamento di pazienti con Ipertensione Arteriosa Polmonare (PAH) di classe funzionale II e III dell'OMS.

In alcuni studi clinici effettuati con Revatio (soluzione iniettabile 0,8 mg/ml) si sono verificati casi di ipotensione asintomatica.

In seguito a queste segnalazioni, AIFA in accordo con EMA ha istituito il "Programma di Monitoraggio dell'Ipotensione di Revatio somministrato per via endovenosa", con lo scopo di stimolare gli operatori sanitari a segnalare eventuali episodi clinicamente rilevanti di ipotensione ed eventi avversi correlati all'utilizzo di tale formulazione. Un'ipotensione clinicamente rilevante si definisce come una riduzione della pressione sistolica e diastolica > 15% rispetto alla pressione basale e che produca sintomi di sensazione di testa vuota, capogiri, sincope o provochi alterazioni della funzionalità renale (es. riduzione della diuresi, aumento dell'azotemia/livelli plasmatici della creatinina), o richieda un intervento (es. interruzione di Revatio soluzione iniettabile, temporanea riduzione della dose o sospensione del farmaco ipotensivo/diuretico, necessità di vasopressori).

La soluzione iniettabile di Revatio è formulata in flaconcini da 20 ml, ciascuno contenente 12,5 ml di sildenafil citrato alla concentrazione di 0,8 mg/ml (ossia una dose totale di 10 mg di sildenafil citrato per flaconcino). Si raccomanda agli operatori sanitari di non somministrare più di un flaconcino per volta: la dose consigliata è di 12,5 ml di soluzione iniettabile da somministrare tre volte al giorno mediante iniezione in bolo endovenoso.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

Ulteriori informazioni su materiale del Programma e istruzioni per la segnalazione degli eventi avversi sono reperibili al link sopra indicato.

[Rischio di trombi con alcune pillole contraccettive](#) del 26 gennaio 2012.

In base ai risultati di due nuovi studi epidemiologici, l'EMA ha concluso che i contraccettivi orali a base di drospirenone comportano un rischio di tromboembolismo venoso (TEV) superiore rispetto a prodotti a base di levonorgestrel e simile al rischio di farmaci contenenti desogestrel o gestodene. Lo scorso dicembre gli esperti della Food and Drug Administration (FDA) avevano stabilito che i benefici delle pillole contraccettive a base di drospirenone continuavano a superare il rischio di TEV. Gli esperti dell'Agenzia americana si erano anche espressi sul fatto che le avvertenze sui contraccettivi orali a base di drospirenone erano inadeguate e avevano raccomandato l'aggiunta di informazioni riguardanti il possibile aumento del rischio di TEV associato all'uso di questi medicinali. Secondo il rapporto mensile del Pharmacovigilance Working Party di EMA gli esperti hanno completato l'analisi di due nuovi studi epidemiologici riguardanti il rischio di TEV associato ai contraccettivi orali contenenti drospirenone. I risultati dei trial sono risultati coerenti con quanto rilevato dal gruppo di lavoro a maggio 2011, secondo cui le donne che assumono pillole a base di drospirenone hanno una probabilità superiore di andare incontro a TEV rispetto a chi fa uso di anticoncezionali che contengono altri progestinici, come il levonorgestrel. Il rischio di TEV è invece simile a quello dei farmaci contenenti desogestrel o gestodene. Drospirenone è un progestinico sintetico la cui azione è analoga allo spironolattone. È utilizzato per il controllo della gravidanza. La composizione si differenzia rispetto ad altri progestinici di natura sintetica per il suo profilo farmacologico e si avvicina a quella del progesterone naturale. In clinica è confermata la capacità del drospirenone di antagonizzare gli ormoni mineralcorticoidi prodotti dal rene. Questa azione permette di controbilanciare il minimo effetto ritentivo dell'estrogeno contenuto nella pillola, con un miglior controllo del peso corporeo. Si è visto inoltre che questo progestinico è capace di contrastare l'accumulo di grasso all'interno delle stesse cellule adipose.

**Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza**

[Elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo \(aggiornamento n° 15-Agosto 2011\)](#)

Per i farmaci riportati nell'elenco e per i vaccini, AIFA richiede che vengano segnalate tutte le sospette reazioni avverse.

[Segnali di Farmacovigilanza AIFA primo semestre 2011](#)

Nella sezione dedicata alla sicurezza dei farmaci sono stati pubblicati i segnali emersi dai dati contenuti nelle segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza nel primo semestre 2011.

[Pillole di sicurezza – Bollettino di Farmacovigilanza della Regione Emilia Romagna](#)

Si indica di seguito il link al Bollettino di Farmacovigilanza della RER che riporta news dalla letteratura in tema di sicurezza dei farmaci.

<http://www.saluter.it/documentazione/materiale-informativo/schede-informative/pillole-di-sicurezza>

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

- * tutte le sospette reazioni avverse nel caso dei vaccini e dei farmaci di nuova commercializzazione (Monitoraggio intensivo);
- * le sospette reazioni avverse gravi ed inattese per gli altri farmaci .

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

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

Cordialmente,

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

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