

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale  
Coordinamento di Farmacovigilanza

## FARMACOVIGILANZA

### Note Informative AIFA EMA Marzo 2012



Si parla di:

tolvaptan, paracetamolo per uso endovenoso (Perfalgan), doxorubicina cloridrato e istamina dicloridrato, soluzione per dialisi peritoneale Fixioneal, ranelato di stronzio, voriconazolo, lepirudina, saxagliptin.

## SINTESI DELLE PIU' RECENTI SEGNALAZIONI SULLA SICUREZZA DEI FARMACI

### [Nota Informativa Importante su Samsca \(tolvaptan\) del 27 Marzo 2012](#)

Tolvaptan (Samsca) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con iponatremia secondaria a sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH). Il trattamento con tolvaptan aumenta i livelli sierici di sodio: questo rappresenta l'effetto terapeutico voluto. Tuttavia, si sono avute segnalazioni di sequele neurologiche in pazienti trattati con tolvaptan nei quali la correzione dei livelli sierici di sodio ha superato la velocità consigliata, per cui gli stampati di tolvaptan sono stati aggiornati con informazioni relative a questo rischio. L'aumento troppo rapido dei livelli sierici di sodio può essere pericoloso e può causare demielinizzazione osmotica, con conseguente disartria, mutismo, disfagia, letargia, cambiamenti affettivi, quadriparesi spastica, convulsioni, coma o decesso.

Si ricorda agli operatori che nei pazienti a rischio più alto di sindromi demielinizzanti, per esempio quelli con ipossia, alcolismo o malnutrizione, la velocità appropriata di correzione del sodio può essere inferiore a quella dei pazienti che non presentano fattori di rischio e per questo devono essere gestiti con estrema cautela; non è raccomandata la co-somministrazione di tolvaptan con qualsiasi altro trattamento per l'iponatremia e con medicinali che aumentano la concentrazione sierica di sodio; si raccomanda di monitorare attentamente durante il trattamento con tolvaptan i pazienti con livelli sierici di sodio basali molto bassi (<120 mmol/l).

### [Nota Informativa Importante su Perfalgan \(paracetamolo per via endovenosa\) del 26 Marzo 2012](#)

Perfalgan è indicato per il trattamento a breve termine del dolore di intensità moderata, specialmente a seguito di intervento chirurgico e per il trattamento a breve termine della febbre, quando dal punto di vista clinico la somministrazione per via endovenosa sia giustificata dall'urgente necessità di trattare il dolore o l'ipertermia e/o quando altre vie di somministrazione siano impossibili da praticare. Bristol Myers Squibb, in accordo con l'AIFA, vuole richiamare l'attenzione su una nuova raccomandazione per la minimizzazione del rischio a seguito di ripetute segnalazioni di sovradosaggio accidentale con Perfalgan 10 mg/ml nei neonati e nella prima infanzia e anche sul rischio di sovradosaggio accidentale in adulti sottopeso. Dal momento che i sovradosaggi non intenzionali possono causare grave danno epatico, si ricorda ai prescrittori che è essenziale considerare fattori di rischio individuali per epatotossicità inclusa l'insufficienza epatocellulare, l'alcolismo cronico, la malnutrizione cronica e la disidratazione. Per evitare errori di

## Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

dosaggio nei neonati e nella prima infanzia e la confusione tra unità di misura: mg e ml, si raccomanda di specificare il volume da somministrare in ml. Per i pazienti con peso inferiore o uguale a 50 kg la dose prescritta deve essere basata sul peso, quindi si prega di far riferimento ai valori indicati nella tabella riportata nel link sopraindicato. Inoltre, dato il ridotto volume di prodotto da somministrare per trattare i bambini con peso corporeo inferiore o uguale a 10 Kg, il flaconcino in vetro (o sacca) di Perfalgan non deve essere appeso come in corso di infusione; al contrario, è necessario usare una siringa da 5 o 10 ml per misurare la dose appropriata al peso del bambino e prelevare il volume desiderato, che deve essere diluito in una soluzione di sodio cloruro allo 0,9% o in una soluzione glucosata al 5% fino ad un decimo (un volume di Perfalgan in nove volumi di diluente) e poi somministrato in 15 minuti.

### [Comunicato Stampa EMA su Caelyx \(doxorubicina cloridrato\) e Ceplene \(istamina dicloridrato\) del 20 Marzo 2012](#)

Nel novembre 2011 l'Agencia Europea dei Medicinali aveva iniziato una revisione dei medicinali prodotti da Ben Venue Laboratories, dopo un'ispezione GMP (Norme di Buona Fabbricazione) che aveva rilevato diverse carenze nei processi di assicurazione della qualità, quali problemi relativi alla sterilità del processo di riempimento e la possibile contaminazione particellare. A febbraio 2012, il Comitato ha raccomandato che i processi di produzione per i medicinali antitumorali Caelyx e Ceplene siano trasferiti dal sito produttivo Ben Venue Laboratories nell'Ohio, USA, a siti alternativi.

Mentre i trasferimenti sono in corso, il CHMP raccomanda che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei due medicinali siano mantenute poichè dal monitoraggio della sicurezza di questi medicinali non sono emerse ulteriori problematiche. Entrambi i farmaci sono essenziali per i pazienti e non sono attualmente disponibili fornitori o formulazioni alternativi. Durante questo periodo, Caelyx e Ceplene continuano ad essere prodotti nel sito di Ben Venue. L'Agencia raccomanda che:

- per Ceplene, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, EpiCept GmbH, continui a controllare visivamente le fiale del medicinale allo scopo di evidenziare eventuali contaminazioni particellari;
- per Caelyx, non deve essere iniziato il trattamento di nuovi pazienti, bensì il prodotto proveniente da Ben Venue, deve essere usato solo per completare la terapia dei pazienti già in trattamento. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio informerà tempestivamente il CHMP in caso di eventuali problematiche di sicurezza e presenterà un report mensile dettagliando le segnalazioni che potrebbero essere correlate a problemi di sterilizzazione come la sepsi;
- gli operatori sanitari devono attentamente monitorare i pazienti per tali effetti e segnalarli immediatamente all'azienda.

## Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

### [Nota Informativa importante su Fixioneal del 19 Marzo 2012](#)

Fixioneal è una soluzione per dialisi peritoneale. Baxter ha recentemente osservato un aumento di reclami per il medicinale Fixioneal relativi a perdite di soluzione dovute a una rottura della sacca Clear-Flex. La perdita in una sacca di soluzione per dialisi peritoneale può compromettere la sterilità del medicinale con possibile aumento del rischio di peritonite. La rottura e la risultante perdita sono solitamente evidenti e si verificano quando il paziente apre le sigillature durante il procedimento per la preparazione della sacca e prima di iniziare la Dialisi Peritoneale Automatizzata (APD). Ad oggi per Fixioneal non sono stati segnalati eventi avversi associati a tale problematica ma si raccomanda comunque, così come indicato nel materiale informativo, di controllare sempre durante la preparazione di ogni terapia APD che la soluzione sia limpida e che non ci siano perdite. Se la sigillatura sul lato lungo e/o sul lato corto sono aperte, se presente qualsiasi segno di perdita, se il connettore presenta problemi, la sacca non deve essere utilizzata. Inoltre si precisa che la preparazione della sacca subito prima dell'uso e il rispetto di una procedura asettica riducono la possibilità che la soluzione venga contaminata e che questo possa provocare peritonite.

### [Comunicato Stampa EMA su Protelos e Osseor \(Ranelato di stronzio\) del 19 Marzo 2012](#)

Protelos e Osseor sono indicati per il trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa per ridurre il rischio di fratture dell'anca e della colonna vertebrale.

Il CHMP ha completato una revisione su questi farmaci e ne conferma il positivo rapporto beneficio-rischio, introducendo però nuove controindicazioni (non sono più raccomandati per l'uso in pazienti immobilizzati o in pazienti con tromboembolismo venoso) e avvertenze (reazioni cutanee gravi). La revisione del Protelos e Osseor era stata avviata a seguito della pubblicazione di uno studio in Francia che aveva identificato, dal gennaio 2006 al marzo 2009, 199 gravi reazioni avverse riportate con questi medicinali di cui circa la metà erano eventi di tromboembolismo venoso, e circa un quarto reazioni cutanee. Le reazioni di tromboembolismo venoso (TEV) e le reazioni cutanee gravi sono rischi noti di questi medicinali. Il rischio di tromboembolismo venoso è stato identificato negli studi clinici e il rischio di reazioni cutanee gravi, quali rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (NET), sono stati riportati dopo la commercializzazione.

A tale proposito si avvisa che:

- i medici non devono prescrivere Protelos e Osseor ai pazienti con TEV in corso o una storia di TEV, così come ai pazienti che sono temporaneamente o permanentemente immobilizzati; nei pazienti sopra gli 80 anni di età e a rischio di TEV, devono rivalutare la necessità di continuare il trattamento;
- i pazienti devono essere informati circa i possibili segni e sintomi di reazioni cutanee gravi quali la DRESS, la SJS o la TEN e i tempi di insorgenza. Il più alto rischio di insorgenza di SJS o TEN è entro le prime settimane di trattamento e generalmente di circa 3-6 settimane per la DRESS. I sintomi o segni di SJS o TEN includono rash cutaneo progressivo, spesso con

## Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

bolle o lesioni mucose; sintomi di DRESS includono rash, febbre, eosinofilia e coinvolgimento sistemico (ad es adenopatia, epatite, nefropatia interstiziale, malattia polmonare interstiziale). Il trattamento deve essere immediatamente interrotto qualora si verificano sintomi di gravi reazioni allergiche, incluso il rash cutaneo e non deve essere ripreso in alcun momento.

### [Nota Informativa Importante su carenza di Vfend \(voriconazolo\) del 14 Marzo 2012 e Documento di domande e risposte sulla carenza di Vfend \(voriconazolo\) del 08 Marzo 2012](#)

Vfend è indicato per pazienti di età superiore ai due anni con infezioni fungine a carattere progressivo che possono mettere in pericolo la vita del paziente stesso, queste comprendono le infezioni chiamate "aspergillosi invasiva", "candidemia", infezioni gravi invasive causate da *Candida sp* resistenti al trattamento con fluconazolo, e infezioni gravi causate da *Scedosporium sp* o *Fusarium sp*. Il medicinale è disponibile in compresse, sospensione orale, e polvere per soluzione per infusione endovenosa.

L'Agencia Europea dei Medicinali è stata informata di problemi di carenza con Vfend, che principalmente interessano la soluzione per infusione endovenosa e in misura minore la formulazione in compresse. La carenza, interesserà il mercato italiano a partire dal corrente mese di marzo e durerà presumibilmente fino alla fine del mese di maggio 2012.

A tale proposito si raccomanda di riservare l'uso del medicinale ai pazienti per i quali non sono disponibili alternative appropriate. Si deve dare priorità al trattamento dell'aspergillosi e delle infezioni micotiche gravi causate da *Scedosporium spp* e *Fusarium spp*. Qualora possibile e necessario, si può prendere in considerazione il passaggio del trattamento dei pazienti ad altre formulazioni di Vfend, quali le compresse rivestite con film e la polvere per sospensione orale. Si possono inoltre tenere in considerazione alcune alternative terapeutiche al Vfend.

### [Nota informativa importante su Refludan \(Lepirudina\) del 14 Marzo 2012](#)

Refludan è indicato come anticoagulante nei pazienti adulti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT) di tipo II e malattia tromboembolica che richieda terapia antitrombotica parenterale. La ditta Celgene desidera informare sull'imminente interruzione definitiva della produzione e commercializzazione di Refludan (flaconcino da 50 mg e flaconcino da 20 mg). Si sottolinea che la decisione non è correlata a problemi di sicurezza del farmaco. La fornitura di Refludan cesserà nell'Unione Europea dall'1 aprile 2012. Per assicurare che la cessazione della commercializzazione di Refludan abbia il minimo impatto sui pazienti con HIT, questa comunicazione include informazioni sui trattamenti alternativi al fine di consentire un passaggio in piena sicurezza dei pazienti ad altri trattamenti e per garantire che nuovi pazienti non inizino un trattamento con Refludan.

In base alle linee guida sul trattamento per l'HIT, esistono diversi anticoagulanti alternativi raccomandati per il trattamento dell'HIT e commercializzati nell'Unione Europea: argatroban e danaparoid.

## Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

### [Nota informativa importante su Onglyza \(saxagliptin\) del 08 Marzo 2012](#)

Saxagliptin è un inibitore della dipeptidil peptidasi 4 indicato in pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico come terapia di combinazione in aggiunta a metformina, ad un agonista PPAR- $\gamma$ , ad una sulfanilurea ed all'insulina (con o senza metformina). Attraverso una revisione dei dati di farmacovigilanza sono stati identificati diversi casi gravi di angioedema ed eventi associati di reazioni anafilattiche con l'uso di saxagliptin. Si sono inoltre verificate segnalazioni di ricomparsa dei sintomi alla risomministrazione. Sulla base di tutte le informazioni disponibili, è stato deciso di controindicare l'uso di saxagliptin nei pazienti con storia clinica di reazioni gravi di ipersensibilità, come anafilassi o angioedema, a qualunque inibitore della dipeptidil peptidasi 4. Dalla revisione delle segnalazioni di pancreatite, provenienti dall'esperienza post-marketing, è inoltre emerso che come per altri inibitori della DPP-4, dopo l'inizio della terapia con saxagliptin, si sono manifestati segni di pancreatite che si sono risolti dopo l'interruzione del farmaco, ciò suggerisce una relazione causale. Quindi, si raccomanda nel caso si sospetti pancreatite o una reazione grave di ipersensibilità a saxagliptin di interrompere il trattamento. Considerando quanto sopra, il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Onglyza è stato aggiornato.

### [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.

### [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 .



**Dipartimento Farmaceutico Interaziendale**  
**Coordinamento di Farmacovigilanza**

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](mailto:r.carletti@ospfe.it)

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