

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza

FARMACOVIGILANZA

Comunicato Sicurezza Farmaci Dicembre 2013



In questo numero: Kogenate Bayer/Helixate NexGen, Linaladiol N e Linoladiol HN, medicinali contenenti amido idrossietilico (HES), Acipimox, Ofatumumab (Arzerra), Xeloda (capecitabina), Temodal (temozolomide), Ketoprofene sale di lisina Ratiopharm, Iclusig (ponatinib), Norlevo (levonorgestrel), Efient (prasugrel).

SINTESI DEI PIU' RECENTI SEGNALI SULLA SICUREZZA DEI FARMACI (Note Informative AIFA - EMA)

[Comunicazione EMA su Kogenate Bayer/Helixate NexGen](#) del 23 dicembre 2013 e [Comunicazione PRAC su Kogenate Bayer e Helixate NexGen](#) del 6 dicembre 2013.

Kogenate Bayer and Helixate NexGen sono medicinali identici autorizzati in tutta l'Unione Europea (UE). Contengono fattore VIII di seconda generazione in una forma sintetica, octocog alfa, che viene prodotta con il metodo della 'tecnologia del DNA ricombinante'. Octocog alfa in questi prodotti ha la stessa struttura del fattore VIII naturale ('full-length'), quindi, questi farmaci, sono utilizzati per sostituire il fattore VIII che manca nei pazienti con emofilia A. Se non trattata, la carenza di fattore VIII in pazienti emofilici provoca problemi di sanguinamento, inclusi sanguinamento alle articolazioni, ai muscoli e agli organi interni che possono portare a gravi danni.

Il Comitato per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha approvato le recenti raccomandazioni rilasciate dal Comitato di Valutazione dei rischi per la Farmacovigilanza dell'Agenzia (PRAC) che hanno concluso **che i benefici di Kogenate Bayer e Helixate NexGen, continuano a superare i rischi in pazienti precedentemente non trattati affetti da emofilia A.**

Il PRAC (nota del 6 dicembre 2013) aveva iniziato una revisione dei due prodotti in seguito alla pubblicazione dei risultati di uno studio (RHODIN) che aveva concluso che bambini trattati con prodotti come Kogenate Bayer/Helixate NexGen presentavano una maggiore probabilità di sviluppare anticorpi anti-fattore VIII rispetto ai bambini che avevano assunto i medicinali di terza generazione ricombinanti.

[Comunicazione EMA su estradiolo Linoladiol N e Linoladiol HN](#) del 23 dicembre 2013.

Linoladiol N e Linoladiol HN sono due creme contenenti alti dosaggi di estradiolo usate per il trattamento topico delle malattie della zona genitale in donne che hanno superato la menopausa. In seguito alla revisione delle due creme (dopo la procedura di ri-registrazione nazionale di Linoladiol N in Germania), il CHMP ha raccomandato di limitare i trattamenti ad una durata di quattro

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

settimane per minimizzare i possibili effetti avversi derivanti da un eventuale assorbimento sistemico dell'estradiolo.

I possibili effetti avversi includono: embolia venosa profonda, ictus e cancro dell'endometrio.

Il CHMP ha concluso che Linoladiol N e Linoladiol HN, due creme non commercializzate in Italia e contenenti alti dosaggi di estradiolo, possono continuare ad essere utilizzate con alcune restrizioni.

[Nota Informativa Importante sulla restrizione d'uso di HES \(medicinali contenenti amido idrossietilico\)](#) del 20 dicembre 2013.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), già in data 28 giugno 2013, aveva disposto, a scopo cautelativo, il "divieto di utilizzo" per tutti i medicinali ad uso infusionale contenenti amido idrossietilico (con esclusione delle soluzioni per la conservazione degli organi) in attesa della decisione della Commissione Europea (CE), legalmente vincolante in tutta l'UE.

La CE ha concluso che il rapporto beneficio-rischio per i medicinali contenenti amido idrossietilico (HES) rimane favorevole nel trattamento dell'ipovolemia causata da emorragia acuta, quando i cristalloidi da soli non sono considerati sufficienti, a condizione che siano implementate restrizioni delle indicazioni, controindicazioni, avvertenze ed altre modifiche alle informazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, quali misure di minimizzazione dei rischi.

Riassumendo:

- I prodotti contenenti HES devono essere utilizzati **solo per il trattamento dell'ipovolemia causata da emorragia acuta quando i cristalloidi da soli non sono considerati sufficienti.**
- I prodotti contenenti HES devono essere utilizzati **alla più bassa dose efficace per il più breve periodo di tempo.** Il trattamento deve essere guidato da un monitoraggio emodinamico continuo, in modo da poter interrompere l'infusione non appena siano stati raggiunti adeguati valori emodinamici.
- I prodotti contenenti HES sono ora controindicati nelle seguenti condizioni: sepsi; ustioni, insufficienza renale o terapia renale sostitutiva; emorragia intracranica o cerebrale; pazienti critici (tipicamente ricoverati in Terapia Intensiva); pazienti iperidratati, inclusi i pazienti con edema polmonare; pazienti disidratati; iperkaliemia (applicabile solo ai prodotti contenenti potassio); grave iponatriemia o grave ipercloremia; coagulopatia grave; funzionalità epatica gravemente compromessa; insufficienza cardiaca congestizia; pazienti sottoposti a trapianto d'organo.
- C'è una mancanza di dati di sicurezza consistenti a lungo termine nei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche e nei pazienti con trauma. **Il beneficio atteso del trattamento deve essere attentamente valutato in relazione all'incerto profilo di sicurezza a lungo termine, e devono essere considerati i trattamenti alternativi disponibili. Ulteriori studi saranno eseguiti con soluzioni HES in pazienti con trauma e nella chirurgia elettiva.**
- Ampi studi clinici randomizzati hanno riportato **un aumentato rischio di disfunzione renale nei pazienti critici, inclusi i pazienti settici.** Pertanto, i prodotti contenenti HES non devono più essere utilizzati in questi pazienti.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

- L'uso di HES deve essere **interrotto al primo segno di danno renale**. È raccomandato il monitoraggio della funzionalità renale nei pazienti in trattamento con prodotti contenenti HES per almeno 90 giorni.
- Nel caso di somministrazioni ripetute, i **parametri di coagulazione del sangue devono essere monitorati attentamente**. Il trattamento deve essere **interrotto al primo segno di coagulopatia**.

Comunicazione EMA riguardante Acipimox del 20 dicembre 2013.

Come già sottolineato lo scorso 8 novembre, acipimox è una sostanza strettamente correlata all'acido nicotinico che è disponibile per il trattamento dei disturbi lipidici già dal 1984 (nome commerciale: Olbetam).

Il PRAC ha raccomandato che i medicinali contenenti acipimox modifichino le loro autorizzazioni all'immissione in commercio per garantire che vengano utilizzati in tutta l'Unione Europea **solo come trattamento aggiuntivo o alternativo nell'iperlipoproteinemia di tipo IIb e di tipo IV**. I medicinali contenenti acipimox devono essere utilizzati quando i cambiamenti nello stile di vita, tra cui la dieta e l'esercizio fisico, e il trattamento con altri farmaci non sono sufficienti. Le evidenze disponibili non supportano un più ampio utilizzo nei disturbi lipidici.

Il PRAC aveva concluso che acipimox ha un ruolo come trattamento aggiuntivo o alternativo per ridurre i trigliceridi in quelle forme di iperlipoproteinemia caratterizzate da elevati livelli di trigliceridi (con o senza aumento del colesterolo), nei pazienti in cui i cambiamenti di stile di vita e nei quali l'uso di altri farmaci come fibrati e statine non è sufficiente.

Recentemente, il gruppo di Coordinamento per il Mutuo Riconoscimento e le Procedure Decentrate per uso umano (CMDh) **ha confermato che i medicinali contenenti acipimox debbano modificare le loro autorizzazioni all'immissione in commercio per garantire che essi siano utilizzati in tutta l'UE solo come trattamento aggiuntivo o alternativo nell'iperlipoproteinemia di tipo IIb e tipo IV**.

Nota Informativa Importante su Ofatumumab (Arzerra) del 18 dicembre 2013.

Ofatumumab (Arzerra) è un anticorpo monoclonale umano (IgG1) che si lega in modo specifico ad un epitopo della molecola CD20 (una fosfoproteina transmembranaria espressa sui linfociti B e sulle cellule B tumorali). La molecola CD20 non viene persa dalla superficie cellulare e non viene internalizzata a seguito del legame anticorpale.

Il legame di ofatumumab all'epitopo della molecola CD20 più vicino alla membrana induce il reclutamento e l'attivazione della via del complemento sulla superficie cellulare, portando a citossicità complemento-dipendente e dando luogo alla lisi delle cellule tumorali. Inoltre, il legame di ofatumumab permette il reclutamento di cellule *natural killer*, consentendo l'induzione della morte cellulare attraverso citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente.

Arzerra è indicato nel trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) nei pazienti refrattari a fludarabina e alemtuzumab.

Recentemente, la ditta produttrice GlaxoSmithKline, in accordo con EMA e AIFA, ha predisposto un aggiornamento delle raccomandazioni relative allo screening per il virus dell'epatite B (HBV), prima

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

di iniziare il trattamento con ofatumumab, in seguito a segnalazioni di casi di epatite fulminante, insufficienza epatica e morte.

In particolare:

- a seguito di casi di infezione e riattivazione da HBV in pazienti trattati con anticorpi monoclonali anti-CD20, **si raccomanda che tutti i pazienti siano sottoposti a screening per l'infezione da HBV prima di iniziare il trattamento con ofatumumab.**
- I pazienti con infezione attiva o con epatite B in atto non devono essere trattati con ofatumumab.
- **Nei pazienti con sierologia positiva per l'epatite B (ma senza infezione attiva o epatite B in atto), è necessario consultare un medico esperto nel trattamento dell'epatite B** per quanto riguarda il monitoraggio e l'avvio di una terapia antivirale per l'HBV.
- Nei pazienti che presentano riattivazione di HBV durante il trattamento con ofatumumab, ofatumumab e qualsiasi chemioterapia concomitante vanno immediatamente interrotti e si deve avviare un trattamento appropriato.

[Nota Informativa Importante su Xeloda® \(capecitabina\)](#) del 13 dicembre 2013.

Capecitabina, è un medicinale citotossico appartenente al gruppo degli "antimetaboliti".

Si tratta di un profarmaco che viene convertito in un analogo della pirimidina, il 5-fluorouracile (5-FU). Nell'organismo, 5-FU sostituisce la pirimidina e interferisce con gli enzimi coinvolti nella produzione di nuovo DNA. In questo modo inibisce la crescita delle cellule tumorali.

Le indicazioni sono: trattamento adiuvante di pazienti sottoposti a intervento chirurgico per carcinoma del colon in stadio III (Dukes C); trattamento del carcinoma del colon-retto metastatico; trattamento di prima linea del carcinoma gastrico avanzato in associazione a un regime a base di platino; in associazione a docetaxel per il trattamento di pazienti con carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico dopo fallimento della chemioterapia citotossica. La precedente terapia deve avere incluso un'antraciclina. Xeloda® è inoltre indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti con carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico dopo fallimento di un regime chemioterapico contenente taxani e un'antraciclina o per i quali non è indicata un'ulteriore terapia con antracicline.

La ditta F. Hoffmann-La Roche Ltd., in accordo con EMA e AIFA, fornisce informazioni relative alla sicurezza dell'uso di Xeloda® (capecitabina).

In Sintesi:

- Durante il trattamento con Xeloda sono stati segnalati **casi molto rari di reazioni cutanee gravi, quali sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN)**, talvolta con esito letale.
- Gli operatori sanitari devono prestare attenzione alla possibilità di tali reazioni e **interrompere immediatamente il trattamento con Xeloda se dovessero verificarsi.**
- Nei pazienti che manifestano una reazione cutanea grave durante il trattamento, Xeloda deve essere definitivamente interrotto.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

- I pazienti devono essere informati della possibilità di tali reazioni e detto loro di consultare un medico d'urgenza qualora dovessero presentarsi sintomi di reazioni cutanee gravi.

[Nota Informativa Importante su Temodal \(temozolomide\)](#) del 12 dicembre 2013.

Temozolomide è un farmaco antitumorale indicato nel trattamento di:

- pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi in concomitanza a radioterapia (RT) e in seguito come monoterapia;
- pazienti pediatrici di età ≥ 3 anni, adolescenti e adulti con glioma maligno, quale il glioblastoma multiforme e l'astrocitoma anaplastico, che manifestino recidiva o progressione dopo la terapia standard.

Sono stati **riportati casi di danno epatico, inclusa l'insufficienza epatica fatale, in pazienti trattati con temozolomide.**

Recentemente è stata condotta una revisione dei casi gravi di epatotossicità, compresi quelli fatali, riportati per temozolomide in tutto il mondo. Tra i pazienti che assumevano temozolomide sono stati identificati in totale 44 casi di danno epatico, compresa l'insufficienza epatica fatale. I casi di insufficienza epatica fatale sono stati riportati con un'insorgenza approssimativa tra i 44 e i 77 giorni dopo l'inizio del trattamento. Sono stati anche riportati casi di tossicità epatica non fatale con tempi variabili di insorgenza fino a 112 giorni.

Pertanto, la ditta titolare di AIC in accordo con AIFA ed EMA raccomandano di:

- **effettuare test di funzionalità epatica: prima di iniziare il trattamento** (qualora fossero anormali, la decisione di iniziare il trattamento con temozolomide deve essere presa valutando attentamente i benefici e i rischi per ogni singolo paziente) e **dopo ogni ciclo di trattamento**);
- **ripetere i test di funzionalità epatica a metà del ciclo per i pazienti sottoposti ad un ciclo di trattamento di 42 giorni**;
- **valutare attentamente i benefici e i rischi di continuare il trattamento per i pazienti con significative alterazioni della funzionalità epatica.**

In seguito a questa revisione, il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto sarà aggiornato per contenere le raccomandazioni sopra riportate.

[Nota Informativa Importante su Ketoprofene sale di lisina Ratiopharm](#) del 9 dicembre 2013.

A seguito di una segnalazione pervenuta ad AIFA, relativa al dosaggio del farmaco riportato sulle buste di **ketoprofene sale di lisina di Ratiopharm granulato confezionato in bustine bipartite** è emerso che **in alcuni lotti c'è un errore nell'etichettatura: il dosaggio "80 mg" è stato stampato su entrambe le mezze buste, costituenti l'unità del farmaco, mentre ciascuna busta contiene correttamente 40 mg.**

AIFA precisa che, a oggi, non sono pervenute segnalazioni di farmacovigilanza relative a potenziali problemi di sicurezza associati alla mancanza di efficacia ma il rischio è che il paziente possa essere indotto a utilizzare una sola mezza busta pensando di assumere 80 mg, mentre ne assume

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

40 mg. Poiché il dosaggio massimo raccomandato è 80 mg tre volte al giorno, per un totale di 240 mg al giorno, con l'etichettatura errata della mezza busta **il rischio a cui può andare incontro il paziente è l'assunzione di una dose massima di 120 mg al giorno, invece di 240 mg con sottodosaggio del medicinale.** Il Foglio Illustrativo riporta correttamente il modo di somministrazione del medicinale e l'azienda titolare di AIC ha provveduto a modificare l'etichettatura della busta bipartita.

I **lotti interessati** sono **riportati al link sopra indicato.**

[Comunicazione EMA su Iclusig \(ponatinib\)](#) del 6 dicembre 2013 e [Nota Informativa Importante su Iclusig ▼ \(ponatinib\)](#) del 2 dicembre 2013.

Ponatinib è un medicinale ad azione antitumorale appartenente alla classe degli "inibitori di tirosin-chinasi" utilizzato per il trattamento di adulti affetti da leucemia mieloide cronica (CML) e leucemia linfoblastica acuta (ALL) in pazienti che sono 'Cromosoma-Philadelphia positivi' (Ph+). Nell'Unione Europea, l'impiego del medicinale è stato limitato fin dalla prima autorizzazione, ai pazienti che non hanno altre opzioni di trattamento disponibili con i farmaci di questa classe, ad esempio perchè erano intolleranti ad altri farmaci di questa classe o la loro patologia era resistente a tale trattamento.

La Commissione europea ha ritenuto necessario avviare un'**ulteriore e approfondita revisione dei benefici e dei rischi** del medicinale Iclusig® e in particolare del **rischio di eventi occlusivi vascolari (coaguli di sangue che ostruiscono arterie e vene)** associate al suo impiego **per verificare la necessità di ulteriori modifiche alla modalità di impiego del medicinale.** In particolare, sono necessari ulteriori approfondimenti su una serie di problematiche, tra cui una migliore comprensione della natura, frequenza e gravità degli eventi che provocano gli eventi occlusivi vascolari, del potenziale meccanismo attraverso il quale il farmaco porta a questi eventi avversi e se vi sia la necessità di rivedere il dosaggio raccomandato di Iclusig®.

Nel novembre 2013, EMA ha esaminato i dati aggiornati degli studi clinici su Iclusig® che indicano che casi di coaguli di sangue e ostruzioni arteriose o venose avvenivano con una frequenza superiore rispetto a quanto osservato al momento della prima autorizzazione del medicinale. Pertanto, **l'agenzia regolatoria europea dei medicinali ha raccomandato una serie di misure per ridurre al minimo tale rischio.** Tra queste, una **precauzione nell'impiego in pazienti che hanno avuto in passato un attacco di cuore o ictus,** e una **raccomandazione affinché in tutti i pazienti siano esaminati i rischi cardiovascolari e siano adottate misure per ridurre tali rischi prima e durante il trattamento con Iclusig®.** **Il trattamento con Iclusig® deve essere immediatamente interrotto nei pazienti con sintomi di un'ostruzione arteriosa o venosa.**

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) è stato aggiornato al fine di contenere tali avvertenze.

**Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza**

[Documento di domande e risposte su Norlevo \(levonorgestrel\)](#) del 4 dicembre 2013.

Norlevo (levonorgestrel) è un contraccettivo d'emergenza, chiamato comunemente "pillola del giorno dopo" ed è autorizzato in Italia dal 2006. Nuovi dati clinici presentati dal titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (HRA Pharma) e valutati a livello europeo, hanno evidenziato che **l'effetto contraccettivo è ridotto nelle donne il cui peso è superiore o uguale a 75 kg e che levonorgestrel non è più efficace nelle donne il cui peso è superiore o uguale a 80 kg.**

Il levonorgestrel agisce ritardando l'ovulazione, impedendo così la fecondazione. E' efficace come contraccettivo d'emergenza se assunto prima dell'ovulazione. Norlevo deve essere assunto il prima possibile, preferibilmente entro il termine di 12 ore e senza superare le 72 ore dopo un rapporto sessuale non protetto o in caso di mancato funzionamento di un sistema anticoncezionale.

In Italia, la "pillola del giorno dopo" può essere dispensata in farmacia con ricetta non ripetibile.

HRA Pharma, titolare di Norlevo ha depositato presso le autorità nazionali competenti una domanda di modifica del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e del Foglio Illustrativo (FI) relative al medicinale. Questa domanda si basava sulla disponibilità di nuovi dati di efficacia contraccettiva in una popolazione particolare di donne il cui peso era superiore o uguale a 75 kg. La valutazione della richiesta variazione, finalizzata in data 10/11/2013, ha concluso che l'efficacia contraccettiva era ridotta nelle donne il cui peso era superiore o uguale a 75 kg e che il levonorgestrel non era più efficace nelle donne il cui peso era superiore a 80 kg.

Questa informazione sarà riportata nei paragrafi "posologia", "precauzioni d'impiego" e "proprietà farmacodinamiche" di RCP e nelle corrispondenti sezioni del FI di Norlevo e degli altri medicinali con lo stesso principio attivo ed indicazione.

AIFA raccomanda alle donne il cui peso è superiore a 80 kg di consultare il proprio medico al fine di utilizzare un altro metodo di contraccezione d'emergenza (dispositivo intrauterino (IUD) o ulipristal (Ellaone) in funzione del rapporto beneficio/rischio individuale.

[Nota Informativa Importante su EFIENT \(prasugrel\)](#) del 3 dicembre 2013.

Efient® (prasugrel) è un medicinale antiaggregante piastrinico indicato per il trattamento della sindrome coronaria acuta (ACS) in pazienti sottoposti a intervento coronario per cutaneo (PCI).

I risultati di un recente studio clinico (ACCOAST) hanno evidenziato un **umentato rischio di sanguinamento grave quando prasugrel viene somministrato con un'iniziale dose di carico (30 mg) prima della coronarografia, seguita da un'ulteriore dose (30 mg) al momento della PCI, rispetto ad una singola dose di carico (60 mg) di prasugrel al momento della PCI.** Non è stata osservata invece alcuna differenza per quanto concerne l'efficacia tra i due schemi posologici.

Pertanto, AIFA ed EMA, al fine di minimizzare il rischio di sanguinamento, raccomandano **nei pazienti con angina instabile/infarto miocardio senza soprasslivellamento del tratto ST (UA)/NSTEMI, quando la coronarografia viene effettuata entro 48 ore dall'ospedalizzazione, di somministrare la dose di carico di Efient® al momento della PCI.**

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza

[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/pil-lole-di-sicurezza/pillole_sicurezza_2_e_3_novembre2013.pdf/view

Si ricorda che, con il recepimento della nuova normativa Europea (Regolamento 1235/2010/EU) è stata **aggiornata la definizione di reazione avversa a farmaco**, quale **effetto nocivo e non voluto conseguente a:**

- uso di un medicinale conformemente alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- errori terapeutici;
- usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- sovradosaggio;
- uso improprio;
- abuso del medicinale;
- esposizione per motivi professionali.

Inoltre, con il recepimento della nuova normativa Europea, i Professionisti Sanitari (medici, dentisti, farmacisti, infermieri, fisioterapisti, tecnici di radiologia, ecc.) sono tenuti a

segnalare tutte le sospette reazioni avverse a vaccini e a 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 Sanitarie.

Cordialmente,

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

Per il Responsabile
Farmacovigilanza Azienda USL
Dott.ssa Anna Campi
Direttore U.O. Assistenza Farmaceutica
Ospedaliera e Territoriale
Tel: 0532/235948
farmacovigilanza@ausl.fe.it