

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza

FARMACOVIGILANZA

Comunicato Sicurezza Farmaci marzo 2013



In questo numero:

Incretino-mimetici, medicinali plasma derivati, Xgeva®(denosumab), Pletal® (cilostazolo), Nulojix® (belatacept), Mimpara® (cinacalcet), acido nicotinico e sostanze correlate, Efiret® (flupirtina), medicinali a base di domperidone, Kogenate Bayer®/Helixate Nexgen®, Optimark® (gadoversetamide), Lucentis® (ranibizumab).

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

[Comunicato Stampa EMA sulle terapie basate sul GLP-1 \(incretino mimetici\) nel trattamento del diabete di tipo 2](#) del 26 marzo 2013.

I medicinali che agiscono sul meccanismo del GLP-1 sono noti anche come incretino-mimetici e comprendono: exenatide (Byetta, Bydureon), liraglutide (Victoza), lixisenatide (Lyxumia), sitagliptin (Efficib, Januvia, Janumet, Ristaben, Ristfor, Tesavel, Velmetia, Xelevia), saxagliptin (Kombiglyze, Onglyza), linagliptin (Jentaduetto, Trajenta) e vildagliptin (Eucreas, Galvus, Icandra, Jalra, Xiliarx, Zomarist). Questi medicinali agiscono come le incretine, aumentando la quantità di insulina rilasciata dal pancreas in risposta al cibo. Sono autorizzati per l'uso insieme alla dieta e all'esercizio fisico nei pazienti con diabete di tipo 2.

EMA sta riesaminando i dati provenienti da uno studio effettuato da un gruppo di ricercatori. In particolare, viene suggerito un aumento del rischio di pancreatite e modificazioni cellulari precancerose, chiamate metaplasie del dotto pancreatico, nei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con agonisti del recettore del peptide-1 glucagone-simile (GLP-1) e inibitori della dipeptil-peptidasi-4 (DPP-4). I risultati ottenuti nello studio si basano sull'esame di un piccolo numero di campioni di tessuto pancreatico ottenuti da donatori con o senza diabete mellito, morti per cause diverse dal diabete. Attualmente non vi è alcuna modifica delle raccomandazioni sull'uso di questi medicinali e non vi è necessità per i pazienti di interromperne l'assunzione.

[Comunicato AIFA sul divieto di utilizzo dei medicinali plasmaderivati della ditta Kedrion](#) del 26 marzo 2013.

AIFA ha disposto, a titolo puramente precauzionale, il divieto di utilizzo di alcuni lotti di medicinali plasmaderivati provenienti da pool di plasma in cui sono confluite le donazioni da donatore di sangue con sospetta Encefalopatia Spongiforme Trasmissibile (*es. malattia di Creutzfeldt-Jakob*).

Si tratta di un provvedimento cautelativo, emanato in attesa dei risultati delle verifiche in atto e adottato in seguito a consolidate azioni di monitoraggio volte a ridurre ogni rischio per la salute dei pazienti.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

Le confezioni di plasmaderivati appartenenti ai lotti, **non distribuiti nella Regione Emilia Romagna**, oggetto del divieto di utilizzo devono essere accantonate, in attesa di ulteriori indagini.

[Nota informativa importante su Xgeva® \(denosumab\)](#) del 25 marzo 2013.

Xgeva® è indicato per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici all'osso) negli adulti con metastasi ossee da tumori solidi. Il rischio di ipocalcemia grave associata all'utilizzo di denosumab è noto e previsto nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), che include anche le raccomandazioni sulla minimizzazione del rischio.

In seguito a segnalazioni di casi di ipocalcemia sintomatica grave, inclusi casi fatali, con alterazioni dello stato mentale, tetania, convulsioni e prolungamento del tratto QT, in pazienti trattati con denosumab, il paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego" è stato aggiornato allo scopo di informare i medici prescrittori. È stata aggiunta anche l'informazione relativa al rischio di comparsa tardiva di ipocalcemia, che in realtà può verificarsi in qualsiasi momento durante la terapia con denosumab, ma più comunemente entro i primi 6 mesi di somministrazione.

[Comunicato Stampa EMA sul medicinale Pletal® \(cilostazolo\)](#) del 22 marzo 2013.

Pletal® è indicato per aumentare la distanza percorsa a piedi senza dolore e la distanza massima in pazienti con claudicatio intermittens senza dolore a riposo e senza necrosi dei tessuti periferici (arteriopatia periferica - classe Fontaine II).

In seguito alla revisione delle attuali evidenze sui modesti benefici di questo medicinale rispetto ai rischi (in particolare effetti collaterali a carico del cuore o gravi sanguinamenti), EMA raccomanda di limitarne l'uso solo alla popolazione di pazienti in cui i sintomi non sono migliorati nonostante i precedenti cambiamenti dello stile di vita e che presenta benefici clinici, adottando contemporaneamente una serie di nuove misure volte a minimizzare i rischi principali.

Cilostazolo non deve essere somministrato a pazienti che hanno sofferto di gravi tachiaritmie o recente angina instabile, infarto o intervento chirurgico di bypass, o che assumono due o più farmaci antiaggreganti piastrinici o anticoagulanti come l'aspirina e il clopidogrel.

[Nota informativa importante su Nulojix® \(belatacept\)](#) del 21 marzo 2013.

Nulojix®, in combinazione con corticosteroidi e acido micofenolico, è indicato per la profilassi del rigetto di trapianto negli adulti riceventi trapianto renale. Si raccomanda di aggiungere a questo regime a base di belatacept un antagonista del recettore dell'interleuchina (IL)-2 per la terapia d'induzione.

Nell'esperienza postmarketing, è stato osservato un incremento del tasso di rigetto acuto di trapianto con belatacept nei pazienti ad alto rischio immunologico per rigetto acuto quando il dosaggio dei corticosteroidi è stato ridotto rapidamente. La riduzione progressiva del dosaggio dei corticosteroidi deve essere implementata con cautela, in particolare nei pazienti che hanno 4 - 6 incompatibilità (mismatch) nei confronti dell'antigene umano leucocitario (HLA).

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto sarà aggiornato con l'aggiunta di: un'avvertenza sulla riduzione rapida del dosaggio dei corticosteroidi nei pazienti ad alto rischio immunologico, informazioni sui dosaggi di corticosteroidi utilizzati negli studi clinici registrativi di Nulojix[®] e sulle caratteristiche delle popolazioni in essi arruolate.

[Nota informativa importante su Mimpara[®] \(cinacalcet\)](#) del 20 marzo 2013.

Mimpara[®] è indicato per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario (HPT) in pazienti con insufficienza renale in stadio terminale (end-stage renal disease ESRD) in terapia dialitica di mantenimento. Può essere usato come parte di un regime terapeutico che includa, secondo necessità, chelanti del fosfato e/o vitamina D. Mimpara[®] è anche indicato per la riduzione dell'ipercalcemia in pazienti con: carcinoma paratiroideo, iperparatiroidismo primario, nei quali la paratiroidectomia sarebbe indicata sulla base dei valori sierici di calcio, ma nei quali l'intervento chirurgico non è clinicamente appropriato o è controindicato.

Attualmente, l'uso del medicinale è autorizzato solo negli adulti; si segnala che durante uno studio clinico pediatrico è stato riportato un caso fatale con ipocalcemia grave.

Le informazioni sul prodotto avvertono del rischio di ipocalcemia associato a cinacalcet, pertanto i pazienti devono essere attentamente monitorati in riferimento a questa condizione clinica.

[Comunicato Stampa EMA su acido nicotinico e sostanze correlate](#) dell' 8 marzo 2013.

L'acido nicotinico è una sostanza naturale utilizzata a basse dosi come vitamina (nota come niacina o vitamina B3), mentre a dosi più alte riduce i livelli di grassi nel sangue. L'acido nicotinico era anche autorizzato in combinazione con laropiprant, che non ha alcun effetto sul colesterolo ma riduce le vampate di calore, un noto effetto dell'acido nicotinico.

EMA ha avviato una rivalutazione su acido nicotinico e sostanze correlate (acipimox e xantinol nicotinato) utilizzate per il trattamento dei disordini lipidici, dopo i dati emersi da un ampio studio che ha esaminato l'effetto a lungo termine dell'associazione acido nicotinico/laropiprant. Oltre a non aver dimostrato che l'associazione può ridurre il rischio di eventi vascolari maggiori (come infarto e ictus), questi dati mettono in evidenza una frequenza maggiore di effetti collaterali non-fatali ma gravi nei pazienti trattati con l'associazione. Di conseguenza, EMA ha raccomandato la sospensione dei farmaci contenenti acido nicotinico/laropiprant per valutare l'impatto dei nuovi dati sul rapporto beneficio-rischio di questi medicinali.

[Comunicato Stampa EMA su revisione dei medicinali a base di flupirtina \(Efiret[®]\)](#) dell' 8 marzo 2013.

Flupirtina è un analgesico usato per il trattamento del dolore acuto e cronico, come il dolore associato alla tensione muscolare, dolore da cancro, dismenorrea e dolore dopo chirurgia ortopedica o lesioni.

EMA ha iniziato una revisione delle specialità a base di flupirtina, a seguito di preoccupazioni circa i disordini epatici associati all'uso di questi medicinali nel sollievo del dolore a breve e lungo

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

termine. La revisione era stata inizialmente avviata dall'agenzia regolatoria tedesca a seguito di un numero crescente di segnalazioni relative a disordini epatici associati all'uso di flupirtina, che andavano dall'aumento asintomatico degli enzimi epatici all'insufficienza epatica.

[Comunicato Stampa EMA su revisione dei medicinali a base di domperidone](#) dell' 8 marzo 2013.

EMA ha iniziato una revisione dei medicinali a base di domperidone, utilizzati per alleviare sintomi quali nausea e vomito, senso di ripienezza gastrica e fastidio al tratto addominale superiore. La revisione è stata richiesta in seguito a preoccupazioni circa gli effetti avversi cardiaci, tra cui prolungamento dell'intervallo QT e aritmie, già precedentemente valutati dal gruppo di lavoro dell'EMA per la farmacovigilanza (PhVWP). Nel 2011, infatti, il PhVWP aveva raccomandato che le informazioni dei prodotti medicinali a base di domperidone fossero aggiornate in modo da includere il rischio di tali effetti avversi e che domperidone dovesse essere usato con cautela nei pazienti con determinate condizioni alterazioni cardiache, tra cui insufficienza cardiaca, precedente attacco cardiaco, angina e disturbi del ritmo cardiaco.

In Belgio, a seguito di nuove segnalazioni di effetti cardiaci, l'agenzia belga è arrivata alla conclusione che il domperidone non debba più essere usato in alcuni pazienti, tra cui quelli con prolungamento dell'intervallo QT o con altri problemi cardiaci. EMA revisionerà ora tutti i dati disponibili sul profilo beneficio-rischio dei medicinali a base di domperidone per esprimere un parere sulla possibilità di mantenere, modificare, sospendere o revocare le autorizzazioni all'immissione in commercio in tutta l'Unione Europea.

[Comunicato Stampa EMA su Kogenate Bayer®/Helixate Nexgen®](#) dell' 8 marzo 2013.

Kogenate Bayer® e Helixate NexGen® sono medicinali contenenti una forma sintetica di fattore VIII, octocog alfa, prodotta con il metodo della tecnologia del DNA ricombinante. Questi medicinali sono utilizzati per sostituire il fattore VIII che manca nei pazienti con emofilia A, una malattia emorragica ereditaria.

EMA ha iniziato una revisione per valutare se i benefici di Kogenate Bayer® e Helixate NexGen®, in pazienti non precedentemente trattati affetti da emofilia A, continuano a superare i loro rischi.

[Nota Informativa Importante su Optimark \(gadoversetamide\)](#) del 6 marzo 2013.

L'uso di Optimark® è indicato per la generazione di immagini di risonanza magnetica del sistema nervoso centrale e del fegato. Il medicinale intensifica il contrasto e facilita la visualizzazione e la caratterizzazione delle lesioni focali e delle anomalie strutturali del SNC e del fegato nei pazienti con patologia nota o altamente sospetta.

Per migliorare la tracciabilità dell'impiego dei mezzi di contrasto contenenti gadolinio (GdCA – mezzo di contrasto contenente Gadolinio), la Commissione Europea ha chiesto a tutti i produttori di GdCA di apporre su questi prodotti apposite etichette staccabili. Le etichette devono essere ap-

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

poste sulla cartella del paziente per permettere una registrazione accurata del GdCA utilizzato. Deve essere registrata anche la dose somministrata.

[Nota Informativa Importante su Lucentis® \(ranibizumab\)](#) del 5 marzo 2013.

Lucentis è indicato negli adulti per il trattamento: della degenerazione maculare neovascolare (esudativa) correlata all'età (AMD), della diminuzione visiva causata dall'edema maculare diabetico (DME), della diminuzione visiva causata dall'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale).

L'AIFA informa di alcune modifiche/integrazioni al RCP da parte del CHMP che riguardano l'aggiornamento delle informazioni di sicurezza sul rischio teorico di eventi avversi sistemici dopo iniezione intravitreale di inibitori del VEGF e l'aggiunta di ictus e infarto del miocardio alle reazioni avverse per i prodotti appartenenti alla stessa classe. Inoltre, sono state aggiornate le condizioni per l'uso sicuro ed efficace di Lucentis in modo da riflettere i tre principali problemi di sicurezza (endofalmita, cataratta traumatica e aumento transitorio della pressione intraoculare). Infine, vengono riportati eventi avversi sistemici comprendenti emorragie non oculari ed eventi tromboembolici arteriosi in seguito a iniezione intravitreale di inibitori del VEGF.

[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, con il recepimento della nuova normativa Europea (Regolamento 1235/2010/EU) è stata **aggiornata la definizione di reazione avversa a farmaco**, quale un 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.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza

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

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