

FARMACOVIGILANZA

Comunicato Sicurezza Farmaci novembre 2013



In questo numero:

Contraccettivi ormonali combinati (COC), medicinali a base di tiocolchicoside, Iclusing® (pontinib), Gilenya® (fingolimod), medicinali contenenti diacereina, Acipimox, Mabthera (rituximab), Jevtana (Cabazitaxel).

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

[Comunicazione EMA sui contraccettivi ormonali combinati \(COC\)](#) del 22 novembre 2013.

L'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) ha completato la rivalutazione dei contraccettivi ormonali combinati (COC), con particolare riferimento al rischio di tromboembolia venosa (TEV o coaguli di sangue nelle vene) associato al loro uso. Il Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) dell'EMA ha concluso che i benefici dei COC nel prevenire gravidanze indesiderate continuano a superare i loro rischi, e che il ben noto rischio di TEV associate all'uso di tutti i COC è basso.

I COC contengono due tipi di ormoni, un estrogeno ed un progestinico. La rivalutazione ha incluso tutti i contraccettivi contenenti estrogeni a basso dosaggio ed i seguenti progestinici: clormadinone, desogestrel, dienogest, drospirenone, etonogestrel, gestodene, nomegestrolo, norelgestromina e norgestimato. Le informazioni sui COC saranno aggiornate per aiutare le donne a prendere decisioni informate insieme al loro medico circa la loro scelta di contraccezione. E' importante che le donne siano rese consapevoli del rischio di TEV e dei suoi segni e sintomi, e che i medici, nel prescrivere un contraccettivo, prendano in considerazione i fattori di rischio individuali.

La rivalutazione ha anche esaminato il rischio di tromboembolia arteriosa (TEA, coaguli di sangue nelle arterie, che possono potenzialmente causare un ictus o un attacco cardiaco).

Il parere del CHMP, in accordo con la precedente raccomandazione del Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), sarà ora inviata alla Commissione Europea per l'adozione di una decisione giuridicamente vincolante per aggiornare le informazioni sui medicinali di tutti i COC nell'Unione Europea (UE).

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza

[Comunicazione EMA su restrizione d'uso per i medicinali a base di tiocolchicoside](#) del 22 novembre 2013.

Il CHMP dell'EMA ha raccomandato restrizioni agli usi autorizzati dei medicinali a base di tiocolchicoside per uso orale o iniettabile nell'UE.

Tiocolchicoside viene utilizzato come rilassante muscolare per il trattamento di condizioni patologiche muscolari associate a dolore. Si ritiene che agisca sui recettori del sistema nervoso coinvolti nella regolazione della funzione muscolare. È disponibile per l'uso per via orale o per iniezione intramuscolare. Medicinali a base di tiocolchicoside per uso sistemico sono raccomandati solo come trattamento aggiuntivo per le contratture muscolari acute nella patologia spinale, per adulti e adolescenti a partire dai 16 anni di età. Non sono raccomandati per il trattamento a lungo termine di malattie croniche. La dose orale massima raccomandata è di 8 mg ogni 12 ore; la durata del trattamento deve essere non più di 7 giorni consecutivi. Quando somministrato per via intramuscolare, la dose massima deve essere di 4 mg ogni 12 ore, per un massimo di 5 giorni. I medicinali a base di tiocolchicoside non devono essere usati durante la gravidanza e l'allattamento, né nelle donne in età fertile che non adottano adeguate misure contraccettive.

Il trattamento dei pazienti che assumono tiocolchicoside deve essere rivisto nel successivo appuntamento programmato e dovrebbe essere considerato un trattamento alternativo appropriato.

I risultati attuali non si applicano alle preparazioni topiche a base di tiocolchicoside.

Le raccomandazioni del Comitato sono basate su una rivalutazione dei dati disponibili provenienti da studi pre-clinici e clinici, da letteratura pubblicata e dall'esperienza post-marketing, oltre che dalla consultazione di un gruppo di lavoro di esperti in sicurezza dei medicinali. Gli studi pre-clinici hanno mostrato che il metabolita di tiocolchicoside 3- demetilcolchicina (M2, SL59.0955) è associato ad aneuploidia (numero anormale di cromosomi e perdita di eterozigosi) in cellule in divisione, a livelli di esposizione non molto maggiori di quelli raggiunti nell'organismo alle massime dosi orali raccomandate.

L'aneuploidia è un fattore di rischio riconosciuto per teratogenicità, embriotossicità o aborto spontaneo e alterata fertilità maschile. In teoria aumenta anche il rischio di cancro, sebbene qualsiasi aumento di rischio di cancro significativo dipenderebbe, in generale, dall'esposizione a lungo termine alla sostanza.

I metaboliti di tiocolchicoside non sono stati associati a mutagenesi (modifiche ai geni) o clastogenesi (danni strutturali ai cromosomi). Il Comitato ha concluso che, alla luce delle attuali evidenze, il bilancio beneficio/rischio del medicinale è rimasto positivo, a condizione che vengano adottate misure appropriate per la riduzione dei rischi, incluse la restrizione della dose massima, della durata del trattamento, la controindicazione per l'uso in gravidanza, allattamento e nei bambini.

[Comunicazione EMA su Iclusig® \(ponatinib\)](#) del 22 novembre 2013.

Il CHMP ha formulato una serie di raccomandazioni per ridurre al minimo il rischio di coaguli di sangue che ostruiscono le arterie o le vene nei pazienti che assumono il medicinale Iclusig® per la leucemia.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

Il CHMP raccomanda che Iclusig® **non deve essere usato in pazienti che hanno avuto un attacco di cuore o ictus in passato, a meno che i potenziali benefici non superino i rischi.** Inoltre, **prima di iniziare e durante il trattamento con Iclusig®, dovrebbero essere valutate e devono essere adottate misure per ridurre i rischi cardiovascolari di tutti i pazienti.**

Iclusig® è un medicinale ad azione antitumorale utilizzato per il trattamento di adulti con i seguenti tipi di leucemia: Leucemia mieloide cronica (CML); Leucemia linfoblastica acuta (ALL) in pazienti che sono 'Cromosoma-Philadelphia positivi' (Ph+). Iclusig® è usato in pazienti che non rispondono al dasatinib e nilotinib (altri farmaci della stessa classe), o che non tollerano dasatinib e nilotinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib (terza linea), non è considerato opportuno. Viene anche usato in pazienti che hanno una mutazione genetica chiamata ' mutazione T315I ', che li rende resistenti al trattamento con imatinib, dasatinib e nilotinib.

EMA raccomanda di verificare:

- Prima di iniziare il trattamento con Iclusig® si deve valutare lo stato cardiovascolare dei pazienti e i fattori di rischio cardiovascolare devono essere gestiti attivamente.
- Durante il trattamento si deve controllare l'ipertensione e gli operatori sanitari devono considerare l'interruzione del trattamento se l'ipertensione non è controllata.
- I pazienti devono essere monitorati per segni di occlusione vascolare o tromboembolismo, e il trattamento deve essere interrotto immediatamente se ciò si verifica.

[Nota informativa importante su Gilenya® \(fingolimod\)](#) dell'11 novembre 2013.

L'Agenda Italiana del Farmaco (AIFA), in accordo con EMA e Novartis, informa relativamente a **due episodi fatali di sindrome emofagocitica**, (haemophagocytic syndrome, HPS), **segnalati in pazienti con sclerosi multipla**, trattati con fingolimod 0,5 mg/die rispettivamente per 9 e 15 mesi.

L'HPS è una sindrome iperinflammatoria molto rara e potenzialmente pericolosa per la vita, descritta in associazione ad infezioni (primarie o in seguito a riattivazione di infezioni da virus, es. Epstein Barr Virus), neoplasie maligne (es. linfoma), immunodeficienza e una varietà di malattie autoimmuni (es. lupus).

Una diagnosi precoce dell'HPS è importante per migliorare la prognosi, dando inizio tempestivamente al trattamento dell'HPS e della condizione sottostante, come ad esempio un'infezione virale.

Segni e i sintomi frequentemente associati alla HPS sono: febbre, astenia, epatosplenomegalia e adenopatia che possono essere associate a manifestazioni più gravi quali insufficienza epatica o distress respiratorio o citopenia progressiva, livelli di ferritina sierica marcatamente elevati, ipertrigliceridemia, ipofibrinogenemia, coagulopatia, citolisi epatica e iponatriemia.

Questa Nota Informativa Importante vuole rendere gli operatori sanitari consapevoli delle difficoltà di diagnosticare la HPS e dell'importanza di una diagnosi precoce, poiché vi è un rischio di un esito peggiore quando la diagnosi e quindi il trattamento siano ritardati.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

Si deve sottolineare che Gilenya è un immunosoppressore selettivo e i suoi effetti sul sistema immunitario aumentano il rischio di infezioni. Durante il trattamento con Gilenya sono state segnalate infezioni gravi.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di Gilenya è stato aggiornato per riportare che sono stati segnalati casi fatali di HPS. E' stato dimostrato che una diagnosi precoce e un trattamento tempestivo migliorano la prognosi della HPS.

[Raccomandazioni PRAC su sospensione dei medicinali contenenti diacereina](#) dell'8 novembre 2013.

La Diacereina appartiene ad una classe di sostanze denominate antrachinoni. È un medicinale ad azione lenta che blocca l'azione dell'interleuchina 1-beta, una proteina coinvolta nella distruzione della cartilagine e nel processo dell'infiammazione che interviene nello sviluppo dei sintomi di malattie articolari come l'osteoartrite.

Il PRAC ha raccomandato la sospensione dei medicinali contenenti diacereina in tutta l'UE. Questo fa seguito a una revisione che ha concluso che **i benefici della diacereina, usata per trattare i sintomi di osteoartrosi e di altre malattie degenerative delle articolazioni, non superano i rischi, in particolare il rischio di diarrea severa e di effetti potenzialmente dannosi sul fegato.**

La revisione è stata condotta su richiesta dell'Agenzia dei medicinali francese (ANSM) in merito alla frequenza e alla gravità degli effetti indesiderati gastrointestinali come la diarrea e i disturbi epatici.

Inoltre, l'Agenzia francese ha considerato che le evidenze dei benefici della diacereina nella osteoartrite sono deboli.

Sebbene la diacereina è nota per causare diarrea come effetto indesiderato, il PRAC ha concluso che in un alto numero di casi, soprattutto di diarrea severa, a volte si erano verificate delle complicazioni. Il Comitato ha inoltre manifestato preoccupazioni circa i problemi al fegato segnalati in alcuni pazienti che avevano assunto il medicinale .

Per quanto riguarda i benefici, il PRAC ha considerato che i dati disponibili mostravano benefici limitati della diacereina e ha concluso che i benefici non superano i rischi. Il PRAC ha quindi raccomandato che i medicinali contenenti diacereina siano sospesi nell'UE fino a quando non siano fornite evidenze convincenti di un rapporto beneficio-rischio positivo in una specifica popolazione di pazienti.

[Raccomandazioni PRAC sull'uso di Acipimox](#) dell'8 novembre 2013.

Acipimox è una sostanza strettamente correlata all'acido nicotinico che è disponibile per il trattamento dei disturbi lipidici dal 1984 con il nome commerciale di Olbetam®. **I medicinali contenenti acido nicotinico o sostanze correlate sono stati autorizzati nell'UE** tramite procedure nazionali a partire dalla metà degli anni 1950. L'acido nicotinico è una sostanza naturale utilizzata a basse dosi come vitamina (noto come niacina o vitamina B3). A dosi più elevate, riduce i livelli di grassi nel sangue. L'acido nicotinico è stato autorizzato anche in combinazione con laropiprant.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

Laropirant non ha effetto sul colesterolo ma riduce le vampate, che sono un noto effetto indesiderato dell'acido nicotinico.

Il PRAC ha raccomandato che i medicinali contenenti acipimox debbano modificare le loro autorizzazioni all'immissione in commercio per garantire che essi siano utilizzati in tutta l'Unione Europea **solo come trattamento aggiuntivo o alternativo nell'iperlipoproteinemia di tipo IIb e di tipo IV.** Si tratta di patologie che riguardano l'ipertrigliceridemia (livelli elevati di trigliceridi, un tipo di grassi, nel sangue), con o senza aumento del colesterolo. 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 (livelli anormali di grassi nel sangue).

Il PRAC ha preso in esame i dati disponibili provenienti dallo studio HPS2-THRIVE e da studi su acipimox, le evidenze dalla letteratura, così come le segnalazioni spontanee di reazioni avverse e le raccomandazioni di un gruppo di esperti nel trattamento delle dislipidemie.

Il PRAC ha concluso che acipimox continua ad avere 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.

Il PRAC ha quindi concluso che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti acipimox devono essere modificate di conseguenza in tutta l'UE. Il Comitato raccomanda, inoltre, di implementare le avvertenze nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto relative ad un possibile aumento del rischio di danno muscolare doloroso quando acipimox è usato insieme ad una statina.

[Nota informativa importante su MabThera \(Rituximab\)](#) dell'8 novembre 2013.

F. Hoffmann-La Roche Ltd. desidera informarla in merito ad una nuova raccomandazione relativa all'esecuzione **dello screening per il virus dell'epatite B (HBV) prima del trattamento con rituximab.** In particolare viene raccomandato di:

- effettuare, **per tutti i pazienti**, lo screening per il virus HBV, prima di iniziare il trattamento con rituximab.
- **non trattare i pazienti con epatite B attiva** con rituximab.
- **indirizzare i pazienti che abbiano una sierologia positiva per l'epatite B** (ma non malattia attiva) **ad un epatologo, prima di iniziare il trattamento** con rituximab. Tali pazienti dovrebbero essere monitorati e gestiti secondo gli standard medici locali allo scopo di prevenire la riattivazione dell'HBV.

Rituximab è stato associato a casi di riattivazione dell'HBV osservati nella pratica clinica sia in indicazioni oncologiche sia nell'artrite reumatoide. Queste segnalazioni hanno compreso casi di epatite fulminante, alcuni dei quali letali. Un'analisi recente ha mostrato che l'uso di rituximab è associato a riattivazione dell'HBV sia in soggetti positivi all'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg+) sia in soggetti negativi all'antigene di superficie dell'epatite B e positivi all'anticorpo

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

anti-core dell'epatite B (HBsAg-/HbCAb+), in particolare quando il farmaco è stato somministrato in associazione con steroidi o chemioterapia. Di conseguenza, lo screening per l'HBV è ora raccomandato in tutti i pazienti (non soltanto nei pazienti a rischio di infezione da HBV) prima dell'inizio del trattamento con rituximab, in tutte le indicazioni. Ogni paziente con sierologia HBV positiva deve consultare un epatologo prima dell'inizio del trattamento con rituximab. Durante il trattamento, essi devono essere monitorati e gestiti per prevenire la riattivazione da HBV.

[Nota informativa importante su Jevtana® \(cabazitaxel\)](#) del 5 novembre 2013.

L'AIFA, vuole ricordare le corrette istruzioni per la preparazione di Jevtana (cabazitaxel), poiché Sanofi è stata recentemente informata di **casi di ricostituzione errata di Jevtana (cabazitaxel) che possono portare ad un sovradosaggio**. La ricostituzione di Jevtana richiede un processo di diluizione a due fasi. Sia il flaconcino di concentrato di cabazitaxel che il contenuto del flaconcino di solvente comprendono un sovra-riempimento per compensare la possibile perdita di liquido durante la preparazione.

Il sovra-riempimento assicura che dopo la diluizione del concentrato con l'intero contenuto del flaconcino di solvente fornito, ci sia una soluzione diluita iniziale, chiamata "premix" o "miscela concentrato-solvente", contenente 10 mg/ml di Jevtana.

L'errore nella somministrazione della dose è stato causato da un'inappropriata ricostituzione nella prima fase dove il volume nominale del flaconcino solvente (4,5 ml) era trasferito nel flaconcino di concentrato, invece che l'intero contenuto, causando una concentrazione più alta di Jevtana somministrata.

Le possibili complicanze in caso di sovradosaggio potrebbero essere rappresentate da una esacerbazione di reazioni avverse come soppressione midollare e disturbi gastrointestinali. La corretta preparazione della soluzione per infusione di Jevtana richiede un processo di diluizione a due fasi.
1- Diluizione iniziale del concentrato: trasferire sempre l'intero contenuto del flaconcino di solvente nel concentrato al fine di raggiungere la concentrazione di 10 mg/ml nel "premix".
2- Preparazione della soluzione per infusione: da questo "premix" prelevare il volume richiesto e iniettare nella sacca di infusione in accordo con le dosi stabilite di Jevtana che devono essere somministrate al paziente.

Jevtana è indicato in combinazione con il prednisone o il prednisolone per il trattamento del carcinoma della prostata metastatico ormone-refrattario (mHRPC), in pazienti trattati in precedenza con un regime contenente docetaxel. Il prodotto è stato commercializzato in Europa nell'Aprile 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/pillole_sicurezza_2_e_3_novembre2013.pdf/view

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza

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