

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza

FARMACOVIGILANZA

Comunicato Sicurezza Farmaci – Luglio 2014



In questo numero: medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina (RAS), Arzerra (ofatumumab), levonorgestrel e ulipristal acetato, soluzioni orali di metadone contenenti povidone, Velcade (bortezomib), bromocriptina.

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

[Nota Informativa Importante su procedura di Referral sul Sistema Renina-Angiotensina \(RAS\)](#) del 28 luglio 2014.

I medicinali che agiscono sul Sistema Renina-Angiotensina (RAS) sono usati in particolare nel trattamento dell'ipertensione e nell'insufficienza cardiaca congestizia. Le tre classi di medicinali che bloccano a diversi livelli il sistema RAS sono i bloccanti dei recettori dell'angiotensina (ARBs), gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina I (ACE-inibitori) e inibitori diretti della renina di cui aliskiren è l'unico medicinale attualmente autorizzato. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) desidera informare che è stata completata la rivalutazione dei rischi derivanti dall'associazione di differenti classi di medicinali che agiscono a diversi livelli sul sistema RAS e ha emesso la raccomandazione riguardante limitazioni all'uso combinato di tali medicinali noto come **doppio blocco del RAS**. Il Comitato per la Valutazione dei Rischi in Farmacovigilanza di EMA (PRAC) ha esaminato i dati clinici provenienti da studi come ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), VA NEPHRO-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabete) e ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints). Nel loro insieme questi studi hanno dimostrato che l'uso combinato di ACE-inibitori, di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di aliskiren (inibitore diretto della renina) noto come "doppio blocco RAS" augmenta il rischio di effetti avversi come iperkaliemia, ipotensione, riduzione della funzionalità renale rispetto all'uso di questi farmaci in monoterapia. Pertanto, si ricorda agli Operatori Sanitari che la terapia di associazione NON è raccomandata, e se tale terapia risulta essere strettamente indispensabile questa deve avvenire esclusivamente sotto la supervisione di

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza

un medico specialista e il paziente deve sottoporsi ad uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Inoltre, la terapia “doppio blocco RAS” non deve essere utilizzata in pazienti con nefropatia diabetica con diabete mellito o con insufficienza renale.

[Nota Informativa Importante su ofatumumab \(Arzerra\)](#) del 25 luglio 2014.

Arzerra è un medicinale che contiene ofatumumab, concentrato per soluzione per infusione. Ofatumumab è un anticorpo monoclonale umano prodotto da una linea cellulare murina ricombinante (NS0) ed è indicato nel trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) nei pazienti refrattari a fludarabina e alemtuzumab. GlaxoSmithKline (GSK) in accordo con AIFA ed EMA informano sul **possibile rischio di reazioni gravi e ad esito fatale da infusione di ofatumumab.**

Una reazione da infusione con esito fatale è insorta in un uomo anziano di 71 anni affetto da leucemia linfocitica cronica (CLL) con anamnesi negativa per patologie cardiache.

Gli Operatori Sanitari devono informare i loro pazienti su rischio di reazioni da infusione potenzialmente fatali che potrebbero verificarsi nonostante la premedicazione, specialmente durante la prima infusione.

Pertanto, al fine di minimizzare tali effetti avversi potenzialmente fatali sono state emesse una serie di raccomandazioni di seguito riportate:

- **ofatumumab deve essere somministrato esclusivamente sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso della terapia antitumorale in strutture laddove sia disponibile monitorare e trattare le reazioni da infusione;**
- **i pazienti devono ricevere gli agenti di premedicazione da 30 minuti a 2 ore prima di ogni infusione di ofatumumab in accordo con lo schema posologico descritto nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di ofatumumab;**
- **nonostante la premedicazione, potrebbero verificarsi reazioni da infusione. Nei casi gravi, l'infusione di ofatumumab deve essere interrotta immediatamente e deve essere intrapreso il trattamento sintomatico.**
- **I pazienti con anamnesi di ridotta funzionalità polmonare sono ad alto rischio per complicazioni polmonari da reazioni gravi. Pertanto, questi pazienti devono essere strettamente monitorati durante l'infusione di ofatumumab.**

[Comunicazione EMA su levonorgestrel e ulipristal acetato](#) del 24 luglio 2014.

I contraccettivi orali di emergenza come Norlevo, Levonelle, Postinor, Levodonna che contengono levonorgestrel e EllaOne che contiene ulipristal acetato sono utilizzati per prevenire gravidanze

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

indesiderate conseguenti ad un rapporto sessuale non protetto o al fallimento contraccettivo. Il trattamento richiede l'assunzione di una compressa. L'efficacia del metodo è tanto più alta quanto prima si inizia il trattamento dopo un rapporto non protetto. Pertanto, la compressa di levonorgestrel va assunta il prima possibile, preferibilmente entro 12 ore e non oltre 72 ore (3 giorni) dopo il rapporto sessuale non protetto, mentre ulipristal può essere utilizzato fino a 120 ore dopo il rapporto non protetto o il fallimento anticoncezionale.

L'Agenzia dei Medicinali Svedese in accordo con il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) di EMA ha promosso una rivalutazione dell'efficacia terapeutica di levonorgestrel e ulipristal come contraccettivi orali di emergenza sulla base di risultati di studi clinici che riportano dati riguardo ad una ridotta efficacia di Norlevo in donne che pesano più di 75 kg o più e non efficace su donne che pesano più di 80 kg. Tali dati sono però risultati limitati e non sufficientemente precisi per trarre conclusioni definitive.

Il CHMP ha ritenuto che, con effetti indesiderati generalmente lievi, il profilo di sicurezza dei contraccettivi di emergenza rimane favorevole e si possa continuare ad assumerli indipendentemente dal peso corporeo della donna. Tuttavia al fine di massimizzare l'efficacia terapeutica è importante che vengano assunti il prima possibile dopo il rapporto sessuale non protetto o post fallimento anticoncezionale.

Infine si ricorda alle donne che potenzialmente potrebbero far uso di farmaci che contengono levonorgestrel o ulipristal che **il loro impiego è ristretto a casi di emergenza come metodo di salvataggio occasionale da gravidanze indesiderate e che questo tipo di contraccettivi NON deve sostituire un regolare metodo contraccettivo orale,**

[Comunicazione EMA su soluzioni orali di metadone contenenti povidone ad alto peso molecolare](#) del 24 luglio 2014 e [Raccomandazioni PRAC su soluzioni orali di metadone contenenti povidone](#) dell'11 luglio 2014.

Il metadone è un farmaco oppiaceo sintetico morfino-simile. I medicinali che contengono metadone sono utilizzati per il trattamento della tossicodipendenza in pazienti dipendenti da oppioidi allo scopo di prevenire o ridurre i sintomi legati all'astinenza inseriti in programmi di riabilitazione.

Il metadone è disponibile in medicinali destinati all'assunzione orale come soluzione o compresse. Nonostante tali medicinali siano destinati alla somministrazione orale alcuni pazienti possono farne un uso improprio per iniezione endovena.

Se una formulazione per uso orale contenente metadone e povidone ad alto peso molecolare viene usata impropriamente per endovena, il povidone ad alto peso molecolare non viene escreto e si accumula all'interno di organi vitali, causando gravi danni.

L'Agenzia del Farmaco Norvegese (NOMA) in accordo con il Comitato di Valutazione del rischio per la Farmacovigilanza (PRAC) di EMA comunica che è stata conclusa la rivalutazione dei medicinali per uso orale a base di metadone che contengono l'eccipiente legante povidone ad alto peso

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

molecolare (K 90). Tale rivalutazione era stata avviata il 10 aprile 2014 sulla base di una serie di **segnalazioni di insufficienza renale in tossicodipendenti o ex tossicodipendenti, le quali possono essere collegate all'uso improprio per via endovenosa delle soluzioni orali di metadone contenenti povidone.**

Poichè il PRAC ha ritenuto che le misure di minimizzazione del rischio di abuso emanate in aprile 2014 possano rivelarsi insufficienti, **raccomanda la sospensione delle formulazioni che presentano povidone ad alto peso molecolare.** Inoltre, **le formulazioni dovrebbero essere appropriatamente riformulate prima di essere reintrodotte nel mercato Europeo.**

Successivamente, in data 24 luglio 2014, il Gruppo di Coordinamento per le Procedure Decentralizzate e di Mutuo Riconoscimento – Medicinali ad uso umano (CMDh) **ha approvato la raccomandazione del PRAC di sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio delle soluzioni orali contenenti povidone ad alto peso molecolare.**

[Nota Informativa Importante su Velcade](#) del 16 luglio 2014.

Velcade contiene il principio attivo bortezomib indicato in monoterapia, o associato ad altri chemioterapici, per il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo in progressione che abbiano già ricevuto almeno una precedente linea di trattamento, e che siano già stati sottoposti o non siano candidabili a trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

In Italia tale farmaco è disponibile nella formulazione da 3.5 mg polvere per soluzione iniettabile, e dopo la ricostituzione la formulazione da 3.5 mg può essere somministrata per via endovenosa e sottocutanea.

AIFA ed EMA desiderano segnalare che è stata avviata un'indagine dettagliata sull'intera filiera distributiva in seguito a due richiami a causa di possibili microfratture o rotture nel vetro dei flaconcini di Velcade 3.5 mg.

– **Un flaconcino con fratture nel vetro potrebbe compromettere l'integrità del flaconcino stesso con conseguente perdita di sterilità.**

– **La somministrazione di una soluzione non sterile aumenta la probabilità di potenziali infezioni rischiose per il paziente.**

– **Flaconcini rotti possono causare l'insorgenza di eventi tromboembolici, che potrebbero mettere a rischio la vita del paziente.**

– **Un flaconcino rotto è facilmente identificabile e non deve essere utilizzato, questi potrebbero causare un'esposizione accidentale di Velcade da parte del personale che manipola i flaconcini.**

Tale esposizione potrebbe mettere a rischio la vita degli Operatori Sanitari in quanto **bortezomib è un agente citotossico.**

Si rendono note delle istruzioni riguardo al corretto utilizzo, durante la manipolazione, preparazione e somministrazione del farmaco al fine di evitare un potenziale rischio per il paziente e per il personale sanitario in caso di esposizione accidentale causata da possibile rottura o fratture del vetro del flaconcino:

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

- Ispezionare accuratamente il flaconcino per identificare qualsiasi frattura o altri danni.
- Non utilizzare il flaconcino per la somministrazione al paziente se risultasse rotto o compromessa la sua integrità.
- Indossare sempre i Dispositivi di Sicurezza Individuale (DPI) per evitare qualsiasi contatto accidentale con il farmaco nel caso il flaconcino sia rotto.
- In caso di ingestione accidentale è necessario contattare immediatamente un centro antiveleni in quanto ciò potrebbe essere rischioso per la vita.
- In caso di esposizione accidentale con gli occhi e a livello cutaneo o, rimuovere immediatamente gli indumenti contaminati e lavare accuratamente le parti interessate con acqua e sapone e consultare un medico.

Raccomandazioni PRAC su restrizioni dell'uso di bromocriptina dell'11 luglio 2014.

La bromocriptina è un farmaco dopamino-agonista di tipo ergolinico selettivo per i recettori D2 dopaminergici a livello ipotalamico-ipofisario implicati nel controllo e regolazione del rilascio della prolattina, ormone responsabile del controllo della lattazione. La bromocriptina previene la secrezione di prolattina, quindi impedisce e sopprime la produzione di latte.

Farmaci che contengono bromocriptina sono utilizzati per sopprimere la produzione di latte in donne che hanno partorito che non possono allattare al seno, per il trattamento di iperprolattinemia e nel morbo di Parkinson.

Il PRAC di EMA ha avviato, su richiesta dell'Autorità per i medicinali francese (ANSM), una revisione dei medicinali contenenti bromocriptina in seguito in seguito ad un aumento di segnalazioni di effetti avversi rari gravi o potenzialmente fatali come infarto, ictus, crisi convulsive e disturbi psichiatrici come allucinazioni o episodi maniacali.

Il PRAC ha pertanto valutato attentamente le evidenze disponibili sulla sicurezza e l'efficacia dei farmaci che contengono bromocriptina. È stato confermato che la bromocriptina è efficace nel sopprimere la lattazione dopo il parto, ma per la presenza di effetti avversi cardiovascolari, neurologici e psichiatrici sono state apportate restrizioni sull'uso di tali medicinali per la soppressione della produzione di latte.

Il PRAC ha raccomandato che la bromocriptina non deve essere utilizzata abitualmente per prevenire o bloccare la produzione di latte, né per alleviare i sintomi di dolore o gonfiore al seno dopo il parto.

Il comitato ha inoltre concluso che la bromocriptina non deve essere somministrata in pazienti con patologie che aumentano la pressione sanguigna o con gravi disturbi psichiatrici.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza

[Segnali di Farmacovigilanza AIFA primo semestre 2013](#)

Nella [sezione](#) dedicata alla sicurezza dei farmaci del sito dell'AIFA, sono stati pubblicati i segnali di farmacovigilanza relativi al primo semestre dell'anno 2013.

[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

[Portale del gruppo interregionale di Farmacovigilanza](#)

Si riporta di seguito il sito del gruppo interregionale di Farmacovigilanza composto da rappresentanti dei Centri regionali di farmacovigilanza di Veneto, Lombardia, Toscana, Emilia-Romagna e Campania e dall'editore scientifico Zadig, a cui contribuisce anche il Reference Centre for Education and Communication within the WHO Programme for International Drug Monitoring.

<http://www.farmacovigilanza.eu/>

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, assistenti sanitari, 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 inoltrare.

Le segnalazioni vanno inviate al Responsabile di Farmacovigilanza delle Aziende sanitarie di appartenenza agli indirizzi sottoriportati.

**Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza**

Cordialmente,

Dott.ssa Rossella CARLETTI
Responsabile di Farmacovigilanza

Coordinamento di Farmacovigilanza	
Azienda Ospedaliero–Universitaria Tel: 0532/237605 farmacovigilanza@ospfe.it	Azienda USL Tel: 0532/235948 farmacovigilanza@ausl.fe.it