

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza

FARMACOVIGILANZA

Comunicato Sicurezza Farmaci – Novembre 2014



In questo numero: Eligard (leuprorelina acetato), farmaci contenenti testosterone, valproato, ustekinumab (Stelara), medicinali contenenti Clorexidina, Corlontor/Procoralan (ivabradina), Xofigo, Olimel.

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

[Nota Informativa Importante su Eligard \(leuprorelina acetato\)](#) del 25 novembre 2014.

Eligard (leuprorelina acetato) è indicato per il trattamento del carcinoma prostatico avanzato ormono-dipendente. Tale patologia richiede un trattamento a lungo termine e la terapia non deve essere sospesa quando si verifica una remissione o miglioramento del quadro clinico. Il medicinale è disponibile nelle formulazioni semestrale (45 mg), trimestrale (22,5 mg) e mensile (7,5 mg). Sono stati segnalati casi di **inappropriatezza nel processo di somministrazione di Eligard, dovuti a una non corretta ricostituzione del prodotto associata alla mancanza di efficacia clinica nei pazienti con diagnosi di carcinoma prostatico.** L'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA), preso atto di tali errori terapeutici associati alla conservazione, alla preparazione e alla ricostituzione di Eligard, in accordo con la ditta titolare di A.I.C. desiderano richiamare gli Operatori Sanitari sulla **corretta ricostituzione di Eligard, un passaggio fondamentale nel processo di somministrazione al fine di garantire un trattamento sicuro ed efficace.**

E' in atto una **modifica del dispositivo volta a rendere più semplice la ricostituzione, la somministrazione e la conservazione.**

Fino al momento dell'approvazione è **necessario attenersi alle attuali istruzioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) (sez. 6.6).**

Infine si raccomanda di rivalutare i livelli di testosterone qualora si sospetti una scorretta somministrazione di tale medicinale.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

[Comunicazione EMA su farmaci contenenti testosterone](#) del 21 novembre 2014.

Il testosterone è un ormone androgenico endogeno, responsabile dello sviluppo e il mantenimento della funzione riproduttiva e caratteristiche sessuali nell'uomo. Negli uomini con ipogonadismo, i livelli di testosterone sono bassi tali da impedire il normale sviluppo sessuale con possibile infertilità. I medicinali contenenti testosterone contribuiscono pertanto a ripristinare i normali livelli di testosterone garantendo lo sviluppo delle funzioni sessuali. Il comitato di valutazione dei rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) di EMA ha avviato in data 27 marzo 2014 **una rivalutazione del rischio di gravi problemi cardiocircolatori, in particolare infarto del miocardio, in pazienti in terapia con testosterone rispetto a uomini non trattati.** Il PRAC dopo aver considerato tutti gli studi effettuati recentemente, ha osservato che l'evidenza riguardante il rischio di problemi cardiaci era contraddittoria, infatti, alcuni studi indicavano un aumento del rischio e altri invece non lo indicavano. Pertanto, il PRAC ha raccomandato di aggiornare le informazioni sul prodotto in linea con le ultime evidenze fornendo **avvertimenti ai pazienti che potrebbero presentare un elevato rischio cardiovascolare.** Successivamente il Gruppo di Coordinamento per le procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentralizzate - Umano (CMDh) ha stabilito all'unanimità, che **non vi è alcuna evidenza consistente in relazione ad un aumento del rischio cardiaco associato alla terapia ormonale con testosterone.** Il CMDh ha approvato le raccomandazioni del PRAC fornite agli Operatori Sanitari nelle quali si ribadisce che **i medicinali contenenti testosterone sono autorizzati nell'UE per il trattamento dell'ipogonadismo maschile,** ma non sono autorizzati invece nei pazienti anziani sani in cui il testosterone diminuisce leggermente con l'età.

Pertanto, **la terapia sostitutiva con testosterone è giustificata solo quando un livello anormalmente basso di ormone è stato confermato da segni e sintomi e appropriati test di laboratorio.**

Nei pazienti affetti da grave compromissione cardiaca, epatica o renale o da cardiopatia ischemica, il trattamento con testosterone può causare edema con o senza insufficienza cardiaca congestizia, in tal caso il trattamento deve essere immediatamente interrotto.

Inoltre, è consigliata **cautela nei pazienti con ipertensione pre-esistente,** dal momento che il testosterone può causare un aumento della pressione sanguigna.

La sicurezza cardiovascolare dei medicinali contenenti testosterone continuerà ad essere monitorata e i risultati degli studi in corso quando disponibili, si rifletteranno nelle prossime valutazioni periodiche del profilo beneficio-rischio.

[Comunicazione EMA su valproato](#) del 21 novembre 2014.

I medicinali che contengono valproato sono utilizzati per il trattamento dell'epilessia e nel disturbo bipolare. Il valproato agisce potenziando l'inibizione GABA-mediata tramite un effetto presinaptico sul metabolismo del GABA e/o un diretto effetto postsinaptico sui canali ionici della membrana neuronale. Inoltre in alcuni stati membri dell'UE il valproato è autorizzato per la prevenzione dell'emicrania. E' noto che l'esposizione ai farmaci antiepilettici nel primo trimestre di gravidanza può associarsi ad un aumento del rischio di anomalie congenite maggiori nei nascituri.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

La rivalutazione del valproato e delle sostanze ad esso correlate è stata avviata dal PRAC di EMA nell'ottobre 2013 a seguito di una revisione di studi recenti che hanno riportato un **umentato rischio di malformazioni e problemi legati allo sviluppo nei bambini esposti al valproato in utero, incluso l'autismo.**

Il CMDh ha approvato le raccomandazioni del PRAC e concorda con il **rafforzamento delle restrizioni all'uso del valproato nelle ragazze e nelle donne incinta o in previsione di una gravidanza a causa dell'aumentato rischio di malformazioni alla nascita, ritardo nell'accrescimento, aumento di incidenza di patologie nell'età prescolare come il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD), in bambini esposti al valproato in utero.** Inoltre i bambini esposti al valproato in utero presentano un **rischio aumentato di disturbi dello spettro autistico** (circa 3 volte maggiore rispetto alla popolazione generale) e di **autismo nell'infanzia** (circa 5 volte maggiore rispetto nella popolazione generale). Tuttavia si raccomanda ai pazienti di **non interrompere la terapia con medicinali che contengono valproato senza aver prima consultato il proprio medico. Se nel corso della terapia con valproato fosse possibile andare incontro ad una gravidanza si renderebbe necessario un efficace metodo contraccettivo.** Inoltre, **se una paziente è incinta e non assume contraccettivi orali si rendono necessarie altre opzioni terapeutiche. Il valproato non deve essere somministrato nelle pazienti in età fertile, che seguono una terapia efficace contraccettiva orale o che siano già in gravidanza.**

Si sottolinea, infine, che **il valproato non è autorizzato in Italia per la prevenzione dell'emivrania.**

[Nota Informativa Importante su Stelara \(ustekinumab\)](#) del 21 novembre 2014.

Stelara (ustekinumab) è un anticorpo monoclonale IgG1 interamente umano diretto contro le citochine IL-12/23, indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado moderato/severo e dell'artrite psoriasica attiva nei pazienti adulti. La psoriasi è caratterizzata da una sovrapproduzione di citochine pro-infiammatorie: ustekinumab agisce proprio inibendo la cascata delle reazioni del processo infiammatorio.

La ditta Janssen, in accordo con l'EMA e con l'AIFA, informa i medici e gli altri operatori sanitari che **sono stati segnalati rari casi di dermatite esfoliativa nei pazienti affetti da psoriasi in trattamento con ustekinumab, talvolta con comparsa dei sintomi entro pochi giorni dalla somministrazione del suddetto farmaco; alcuni casi erano gravi ed hanno richiesto l'ospedalizzazione.** Inoltre, con frequenza non comune, **si sono verificati casi esclusivamente di esfoliazione della pelle, privi di altri sintomi caratteristici della dermatite esfoliativa.**

Alla luce di queste segnalazioni, è stato evidenziato che i pazienti con psoriasi a placche possono sviluppare psoriasi eritrodermica, con sintomi facilmente confondibili con quelli della dermatite esfoliativa. **I medici pertanto devono prestare particolare attenzione all'eventuale manifestazione dei sintomi di psoriasi eritrodermica o della dermatite esfoliativa in pazienti già psoriasici, istituendo una terapia appropriata. Il medicinale Stelara® deve essere interrotto se ritenuto responsabile di sospetta reazione avversa.**

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

Il Foglio Illustrativo del medicinale è stato aggiornato per contenere le informazioni sopra riportate.

[Nota Informativa Importante su medicinali contenenti Clorexidina](#) dell'11 novembre 2014.

I medicinali contenenti Clorexidina in soluzione acquosa o alcolica sono utilizzati per la disinfezione della pelle nei neonati, in particolare per l'antisepsi precedente alle procedure invasive.

Il PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ha condotto una revisione dei dati di sicurezza derivati dalle segnalazioni spontanee e dalla letteratura scientifica, evidenziando un **aumentato rischio di ustioni chimiche gravi quando si utilizzano soluzioni acquose o alcoliche di clorexidina nei neonati prematuri.** Tale rischio sembra essere maggiore nei nati prima di 32 settimane di gestazione e nelle prime due settimane di vita.

Pertanto, **si raccomanda di utilizzare la quantità minima possibile di soluzione di clorexidina, di evitare che la soluzione si accumuli nelle pieghe cutanee, sotto il corpo del paziente o su altro materiale a diretto contatto con esso, rimuovere ogni eccesso di soluzione o materiale imbibito con la soluzione, monitorare il paziente per rilevare e gestire precocemente eventuali effetti collaterali cutanei.** Tali misure precauzionali sono state approvate dal PRAC in accordo con il parere fornito dal Comitato Pediatrico (PDCO).

Come richiesto dall'AIFA, i titolari dell'AIC dei prodotti medicinali a base di clorexidina provvederanno ad aggiornare il Foglio Illustrativo ed il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto con le informazioni sopra riportate.

[Raccomandazioni PRAC su Corlantor / Procoralan \(ivabradina\)](#) del 7 novembre 2014.

Corlantor e Procoralan sono medicinali contenenti ivabradina, utilizzati per trattare l'insufficienza cardiaca ed i sintomi dell'angina stabile in adulti con malattia coronarica e ritmo cardiaco normale. Il principio attivo ivabradina è un derivato del verapamil ed agisce riducendo la frequenza cardiaca. Lo studio clinico SIGNIFY dimostra che **in un gruppo di pazienti con angina sintomatica in trattamento con Ivabradina era evidente un piccolo incremento del rischio combinato di morte cardiovascolare e infarto non fatale rispetto al placebo (tassi di incidenza annuale di 3.4% vs 2.9%), oltre ad un aumentato rischio di bradicardia rispetto al placebo (17.9% vs 2.1%). Ulteriori risultati hanno dimostrato che i pazienti in terapia con tale farmaco sono più esposti anche al rischio di insorgenza della fibrillazione atriale rispetto ai controlli.** Alla luce di tali dati, il PRAC ha formulato delle raccomandazioni sull'utilizzo di Corlantor/Procoralan, riguardanti in particolare l'interruzione del trattamento, l'utilizzo di altri medicinali, il monitoraggio della frequenza cardiaca a riposo dei pazienti prima dell'inizio del trattamento o quando la dose viene adattata ed infine il controllo del rischio di comparsa della fibrillazione atriale.

Nonostante i pazienti coinvolti nello studio SIGNIFY abbiano assunto un dosaggio pari a 10 mg due volte al giorno, superiore alla dose giornaliera massima attualmente autorizzata, il PRAC non reputa che vi sia una diretta correlazione tra l'alto dosaggio somministrato ed i risultati ottenuti,

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

ribadendo comunque che **la dose iniziale per l'angina non deve superare i 5 mg due volte al giorno e che la dose massima non deve superare i 7.5 mg due volte al giorno.**

Il CHMP (Comitato per i Prodotti Medicinali ad Uso Umano) riceverà dal PRAC le raccomandazioni sopra riportate e fornirà delle linee guida definite ai pazienti ed operatori sanitari, recepito il parere dell' Agenzia.

[Comunicazione concordata EMA-AIFA su carenza Xofigo®](#) del 6 novembre 2014.

Xofigo (radio-223 dicloruro) è un medicinale utilizzato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note.

La ditta Bayer Pharma AG, in accordo con l'AIFA e l'EMA, comunica agli operatori sanitari coinvolti nella preparazione e nella somministrazione di Xofigo che **alcuni lotti di prodotto non hanno superato i controlli routinari di qualità in quanto presentavano piccole particelle fibrose, pertanto non sono stati rilasciati per la distribuzione.** Questo evento ha determinato una carenza temporanea di fornitura del farmaco, di conseguenza la priorità del suo utilizzo è stata data ad i pazienti già in trattamento, fino al ripristino della normale distribuzione.

Inoltre sono state formulate delle istruzioni temporanee che prevedono la filtrazione del medicinale prima di della somministrazione al paziente. Tale procedura consiste nell'aspirazione della soluzione di Xofigo attraverso un filtro per siringa. La ditta Bayer ha identificato tre filtri appropriati per procedere alla filtrazione e li fornirà direttamente agli utilizzatori.

Nello specifico, **prima di effettuare la somministrazione della dose al paziente è opportuno:**

- **calcolare il volume appropriato per la dose sulla base del peso corporeo del paziente;**
- **inserire un filtro tra l'ago (utilizzato per aspirare la soluzione dal flaconcino) e la siringa;**
- **aspirare il volume dal flaconcino;**
- **rimuovere il filtro ed eliminarlo;**
- **sostituire l'ago.**

Poichè il filtro potrebbe assorbire parte del prodotto, è necessario misurare la quantità di radioattività nella siringa ed ispezionare visivamente il prodotto prima dell'uso: la soluzione non deve essere somministrata se presenta alterazioni di colore o particelle. Quando questa procedura addizionale non sarà più necessaria, verrà opportunamente trasmessa una comunicazione agli operatori sanitari coinvolti.

[Nota informativa Importante su Olimel](#) del 3 novembre 2014.

OLIMEL è una gamma di prodotti medicinali indicati per la nutrizione parenterale per adulti e bambini di età superiore ai 2 anni quando la nutrizione orale o enterale è impossibile, insufficiente o controindicata. Questi prodotti forniscono una soluzione per nutrizione parenterale totale 3 in 1 che contiene macronutrienti (lipidi, aminoacidi e glucosio); alcune formulazioni di OLIMEL includono anche elettroliti.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in accordo con Baxter (titolare di AIC) informa che sono stati **segnalati errori durante l'uso di OLIMEL** relativi alla **incompleta o non riuscita "attivazione"** (miscelazione) delle camere della sacca, o altri tipi di errori terapeutici come **eccessiva velocità di infusione o non corretta via di somministrazione**.

Pertanto, si richiamano gli operatori sanitari a **seguire attentamente le istruzioni per la preparazione e la somministrazione** descritte nelle informazioni sul prodotto al fine di prevenire un'incompleta attivazione della sacca prima della somministrazione o altri errori terapeutici.

Inoltre, **tutte le formulazioni di OLIMEL devono essere somministrate solo per via endovenosa centrale**. Solo OLIMEL Periferico N4E può essere somministrato **anche per via endovenosa periferica** in virtù della sua osmolarità (760 mosm/l).

[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;

**Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza**

- 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 inoltro.

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

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