

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza

FARMACOVIGILANZA

Comunicato Sicurezza Farmaci – Ottobre 2014



In questo numero: medicinali contenenti pseudoefedrina, Konakion, Broncovaleas (salbutamolo), Sonovue (esafluoruro di zolfo), medicinali contenenti polimixine, Iclusig (ponatinib), valproato, medicinali contenenti testosterone, Iclusig (pazopanib), Emtriva (emtricitabina).

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

[Nota Informativa Importante sui medicinali contenenti pseudoefedrina](#) del 27 ottobre 2014.

Pseudoefedrina è un farmaco simpatico mimetico ed è presente in associazione ad altri principi attivi nei seguenti medicinali: ACTIFED, ACTIGRIP, ACTIGRIP GIORNO & NOTTE, ACTIFED COMPOSTO, NUROFEN INFLUENZA E RAFFREDDORE, REACTINE. Questi medicinali sono indicati per: trattamento sintomatico delle riniti allergiche, decongestionante della mucosa nasale, specie in caso di raffreddore; trattamento sintomatico della tosse e delle affezioni congestizie delle prime vie respiratorie, in particolare su base allergica; trattamento dei sintomi dell'influenza e delle affezioni congestizie delle prime vie respiratorie, dolori, febbre, mal di gola, mal di testa. Questi farmaci sono medicinali di automedicazione, dispensabili quindi senza obbligo di ricetta medica.

L' Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) richiama l'attenzione sulla presenza, del principio attivo **pseudoefedrina**, nella Lista Sostanze Proibite in competizione: S6-Stimolanti, "Stimolanti specificati" che è proibita quando la sua concentrazione nelle urine è superiore a 150 microgrammi per millilitro.

I Fogli Illustrativi di tutti i medicinali contenenti il principio attivo pseudoefedrina, singola ed in associazione, sono stati aggiornati ed è stata inserita la seguente avvertenza relativa agli effetti dopanti: "Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test anti-doping".

Si raccomanda pertanto di far presente a chi svolge attività sportive di prestare particolare attenzione all'utilizzo di medicinali contenenti il principio attivo pseudoefedrina, sostanza vietata per il doping.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza

[Chiarimenti – Nota Informativa Importante su Konakion del 26/06/2014](#) del 27 ottobre 2014.

AIFA fornisce chiarimenti in riferimento alla Nota Informativa Importante “Konakion 10mg/ml soluzione orale e iniettabile per uso endovenoso – Modifica via di somministrazione parenterale autorizzata da intramuscolare ad endovenosa”, diffusa il 26 giugno scorso. Si ribadisce che il provvedimento di eliminazione della via di somministrazione intramuscolare **riguarda una confezione che è indicata per l'esclusivo uso negli adulti**, nessuna modifica è stata apportata dal suddetto provvedimento, relativamente alla via di somministrazione, alla confezione “PRIMA INFANZIA 2MG/0,2 ML SOLUZIONE ORALE E INIETTABILE”. Il cambio di modalità di somministrazione da intramuscolare ad endovenosa per KONAKION nella formulazione “10 MG/ML SOLUZIONE” si è reso necessario in quanto la somministrazione per via intramuscolare determina un effetto di deposito e un rilascio continuato di vitamina K1, che potrebbero causare difficoltà in fase di ripristino del trattamento anticoagulante nei pazienti adulti ed è associata al rischio di formazione di ematomi.

[Nota Informativa Importante su Broncovaleas \(salbutamolo\)](#) del 27 ottobre 2014.

Salbutamolo è un medicinale agonista selettivo dei recettori beta-2, di tipo adrenergici ed è indicato nel trattamento del broncospasmo nei pazienti di età superiore ai 2 anni di età con patologie ostruttive reversibili delle vie aeree e attacchi acuti di broncospasmo.

AIFA informa di alcune **modifiche apportate agli stampati del medicinale Broncovaleas® 5 mg/ml, soluzione da nebulizzare flacone da 15 ml, con lo scopo di ridurre il rischio di sovradosaggio per esposizione accidentale.**

Nonostante i provvedimenti già adottati, quali l'inserimento di una tabella di correlazione posologica (milligrammi–millimetri–numero gocce) esplicativa e di una avvertenza sul rischio di sovradosaggio per errore di somministrazione, **sono stati segnalati ulteriori casi di reazioni avverse gravi verificatesi nei bambini, anche al di sotto dei 2 anni di età, imputabili a errore posologico, via di somministrazione errata e anche a scambio di farmaco. AIFA ha pertanto limitato l'uso di Broncovaleas® 5 mg/ml soluzione da nebulizzare ai bambini di età superiore ai 2 anni. Allo scopo di minimizzare il rischio di errore posologico, le informazioni del prodotto saranno aggiornate in relazione al dosaggio da utilizzare nei bambini da 2 a 12 anni di età, espressa in milligrammi, millilitri e numero gocce, anche in rapporto al peso corporeo.**

I medici prescrittori dovranno informare/educare i genitori, all'atto della prescrizione di Broncovaleas® soluzione da nebulizzare nei bambini, in merito al corretto dosaggio ed alla via di somministrazione.

[Nota Informativa Importante sull'uso di Sono Vue \(esafluoruro di zolfo\)](#) del 27 ottobre 2014.

SonoVue è un medicinale a base di esafluoruro di zolfo, utilizzato come mezzo di contrasto ecografico, approvato per l'uso in:

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

- **ecocardiografia**, come agente di contrasto ecocardiografico transpolmonare, in pazienti con patologia cardiovascolare sospetta o accertata per fornire un'opacizzazione delle camere cardiache e migliorare la definizione del bordo endocardico del ventricolo sinistro;
- **doppler dei grossi vasi**, per aumentare l'accuratezza nel rilevamento o nell'esclusione di anomalie nelle arterie cerebrali e nella carotide extracranica o nelle arterie periferiche;
- **doppler dei piccoli vasi**, per migliorare la visualizzazione della vascolarizzazione delle lesioni del fegato e delle mammelle durante l'ecografia Doppler, portando a una caratterizzazione più specifica della lesione.

Sono state segnalate rare, ma gravi reazioni avverse cardiache (aritmie), talvolta fatali, in pazienti con instabilità cardiovascolare durante le procedure di ecocardiografia con stress con SonoVue in associazione a dobutamina. Le autorità sanitarie europee hanno deciso di aggiungere una controindicazione per l'uso di questa combinazione in pazienti con sospetta instabilità cardiovascolare.

Sulla base dei risultati dell'esperienza clinica (STUDIO BR1-132)Q e della letteratura, la controindicazione esistente in pazienti con recente sindrome coronarica acuta o malattia cardiaca ischemica clinicamente instabile è stata rimossa e sostituita da un'avvertenza. **Le avvertenze speciali e precauzioni d'impiego sono state aggiornate specificando che SonoVue deve essere usato con estrema cautela e deve essere somministrato solo dopo un'attenta valutazione del rischio/beneficio; è necessario effettuare uno stretto monitoraggio dei parametri vitali durante e dopo la somministrazione. I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione durante l'esame e per almeno 30 minuti dopo la somministrazione di SonoVue.**

Comunicazione EMA su medicinali contenenti polimixine del 24 ottobre 2014.

Le Polimixine sono un gruppo di antibiotici che comprende colistina e colistimetato sodico (profarmaco che viene convertito in colistina). Tali antibiotici sono disponibili in Europa dagli anni '60 per il trattamento delle infezioni da patogeni sensibili. Attualmente, i prodotti contenenti colistimetato sodico sono disponibili per l'uso per iniezione o per inalazione (come soluzione o come nebulizzato). Il loro uso è rapidamente diminuito dopo l'ingresso di antibiotici con minori effetti avversi potenziali. In parte a causa di questo uso limitato, il colistimetato sodico ha mantenuto l'attività contro un certo numero di batteri che sono diventati resistenti agli antibiotici comunemente usati. Questo ha portato ad una ripresa, negli ultimi anni, dell'uso di polimixine nei pazienti con poche altre opzioni.

Tuttavia, l'esperienza attuale ha sollevato preoccupazioni in quanto le attuali informazioni di prodotto, in particolare per quanto riguarda il dosaggio e la modalità in cui il farmaco viene metabolizzato nell'organismo (farmacocinetica), potrebbero avere bisogno di un aggiornamento.

L' Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha **revisionato la sicurezza e l'efficacia dei prodotti contenenti gli antibiotici polimixine e ha raccomandato modifiche alle loro informazioni del prodotto per assicurare un impiego sicuro nel trattamento di infezioni gravi che sono resistenti agli antibiotici standard.**

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

Il Comitato per i medicinali per uso umano dell'Agenzia (CHMP) ha esaminato i dati disponibili sulla farmacocinetica, efficacia e sicurezza di questi farmaci. **La revisione ha considerato i prodotti somministrati per iniezione e le soluzioni per via inalatoria nei polmoni** (uso sistemico) che nell'organismo viene convertito nel principio attivo colistina. I prodotti assunti per bocca e quelli impiegati per uso topico esterno non rientravano in questa revisione. Il CHMP ha concluso che **l'iniezione o infusione (flebo) di colistimetato sodico dovrebbero essere riservati per il trattamento di gravi infezioni causate da batteri sensibili, nei pazienti per i quali le altre opzioni terapeutiche sono limitate.** Il medicinale **deve essere somministrato con un altro antibiotico idoneo ove possibile.** Il comitato ha raccomandato che **le dosi debbano sempre essere espresse in unità internazionali (UI)**, ma poiché le dosi di colistimetato sodico possono essere espresse in modi diversi, **una tabella di conversione deve essere inclusa nelle informazioni del prodotto.** **Ai pazienti in condizioni critiche deve essere data una dose iniziale (dose di carico) superiore per fornire una quantità efficace di antibiotico nel corpo più rapidamente.** Anche se i dati erano molto limitati, il Comitato ha raccomandato dosi adatte ai pazienti con problemi renali e nei bambini, e ha fornito indicazioni sulla posologia negli adulti quando somministrato direttamente nel fluido che riveste il cervello o il midollo spinale (iniezione intratecale o intraventricolare).

[Raccomandazioni PRAC su Iclusig \(ponatinib\)](#) del 10 ottobre 2014 e [Comunicazione EMA su Iclusig \(ponatinib\)](#) del 24 ottobre 2014.

Iclusig è un farmaco antitumorale utilizzato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide cronica (CML) e leucemia linfoblastica acuta (ALL), in pazienti che sono cromosoma Philadelphia positivi (Ph+). Iclusig viene utilizzato nei pazienti che non tollerano o non rispondono a dasatinib o nilotinib e per i quali un successivo trattamento con imatinib non è considerato appropriato. Tale farmaco viene anche usato in pazienti che hanno una mutazione genetica chiamata 'mutazione T315I', che li rende resistenti al trattamento con imatinib, dasatinib e nilotinib. Inoltre, Iclusig è stato approvato come farmaco orfano.

Il PRAC dell'EMA ha completato una revisione dei benefici e dei rischi di Iclusig al fine di esaminare il rischio di coaguli di sangue e ostruzione delle arterie e vene e valutare se erano necessarie ulteriori misure per minimizzare questo rischio.

I dati disponibili mostrano che **è probabile che il rischio di blocco dei vasi sanguigni con Iclusig sia dose-correlato, tuttavia i dati sono insufficienti per raccomandare formalmente l'uso di dosi più basse di Iclusig, e c'è il rischio che dosi più basse potrebbero non essere altrettanto efficaci in tutti i pazienti nel trattamento a lungo termine.** Pertanto, **la dose iniziale raccomandata di Iclusig dovrebbe rimanere a 45 mg una volta al giorno.**

Le informazioni sul prodotto saranno aggiornate con avvertenze rafforzate sui rischi con Iclusig, e anche per rendere disponibili agli operatori sanitari le ultime evidenze nel caso in cui vogliano prendere in considerazione la riduzione della dose di Iclusig in pazienti con LMC 'in fase cronica'

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

che rispondono bene al trattamento, e che potrebbe essere particolarmente a rischio di ostruzione dei vasi sanguigni.

Inoltre, gli operatori sanitari dovrebbero interrompere Iclusig se non c'è stata una risposta completa entro i tre mesi di trattamento, e dovrebbero monitorare i pazienti per pressione alta o sintomi di problemi cardiaci che utilizzano una dose ridotta di Inclusing.

La ditta che commercializza Iclusig fornirà agli operatori sanitari un materiale educativo che evidenzia i rischi importanti per i quali è raccomandato il monitoraggio e/o l'aggiustamento della dose, e che comprende i dati disponibili sulla relazione tra dose di Iclusig e rischio di ostruzione dei vasi sanguigni.

[Raccomandazioni PRAC su valproato](#) del 10 ottobre 2014.

Il valproato è un antiepilettico a largo spettro. Il valproato esercita il suo effetto soprattutto sul sistema nervoso centrale. Studi farmacologici sugli animali hanno dimostrato che ha proprietà anti-convulsivanti in vari modelli di epilessia sperimentale (attacchi generalizzati e parziali). Anche nell'uomo ha dimostrato un'attività antiepilettica in vari tipi di epilessia. **Il suo principale meccanismo d'azione sembra collegato ad un rafforzamento della via gabaergica.**

Il valproato e le sostanze ad esso correlate sono state autorizzate con procedura nazionale in tutti gli Stati Membri dell'EU, per il trattamento dell'epilessia e del disturbo bipolare. Il Comitato di Valutazione del Rischio per la Farmacovigilanza (PRAC) di EMA, ha **raccomandato il rafforzamento delle restrizioni all'utilizzo dei farmaci a base di valproato a causa del rischio di malformazioni e di problemi di sviluppo nei bambini esposti al valproato in utero.**

Queste raccomandazioni fanno seguito a una revisione dei dati disponibili sugli **effetti dell'esposizione al valproato durante la gravidanza.** Studi recenti hanno dimostrato una percentuale di rischio di problemi dello sviluppo fino al 30-40% nei bambini di età prescolare esposti al valproato in utero, inclusi ritardo nel iniziare a camminare e a parlare, problemi di memoria, difficoltà nell'eloquio e nel linguaggio e ridotta abilità intellettuale.

Il valproato non deve essere utilizzato per trattare l'epilessia o il disturbo bipolare nelle ragazze e nelle donne che sono o possono restare incinte a meno che altri trattamenti non siano risultati inefficaci o non tollerati. Le donne per cui il valproato rappresenta l'unica scelta terapeutica, dopo che sono state trattate senza successo con altri trattamenti, devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci e la terapia deve essere iniziata e supervisionata da un medico con esperienza nel trattare queste condizioni. Il PRAC ha sottolineato che **le donne non devono smettere di assumere valproato senza prima consultare il proprio medico.** I riassunti delle caratteristiche del prodotto e i fogli illustrativi in EU devono essere aggiornati con le ultime informazioni e raccomandazioni utili per gli operatori sanitari ed i pazienti. Le raccomandazioni del PRAC saranno trasmesse al Gruppo di Coordinamento per le Procedure Decentralizzate e di Mutuo Riconoscimento - Medicinali ad uso umano (organismo regolatorio che rappresenta gli Stati Membri della Comunità Europea ed è responsabile di assicurare standard di sicurezza armonizzati

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

per quelli autorizzati mediante procedure nazionali in tutta l'UE) che adotterà una posizione definitiva.

[Raccomandazioni PRAC su medicinali contenenti testosterone](#) del 10 ottobre 2014.

Il testosterone è un ormone androgeno, responsabile dello sviluppo della funzione riproduttiva negli uomini. Negli uomini con ipogonadismo, i livelli di testosterone sono anormalmente bassi, tali da impedire il normale sviluppo sessuale. I medicinali contenenti testosterone funzionano sostituendo il testosterone mancante, aiutando a ripristinare i livelli di testosterone normali per assicurare il normale sviluppo sessuale negli uomini.

Il PRAC ha completato a livello dell'UE la revisione dei medicinali contenenti testosterone **a seguito di problematiche relative a gravi effetti avversi sul cuore e sui vasi sanguigni, compreso l'attacco di cuore. La revisione del PRAC non ha trovato evidenze coerenti del fatto che l'uso di testosterone negli uomini con ipogonadismo, aumenti il rischio di problemi cardiaci.** Il comitato ha ritenuto che **i benefici del testosterone continuano a superare i rischi, ma ha raccomandato che i medicinali contenenti testosterone debbano essere usati solo quando la carenza di testosterone è stata confermata da segni e sintomi, nonché da prove di laboratorio.**

L'evidenza sui rischi di gravi effetti collaterali sul cuore di questi farmaci è incoerente. Mentre alcuni studi tra cui tre pubblicati di recente, hanno suggerito un aumento del rischio di problemi cardiaci negli uomini in trattamento con testosterone rispetto agli uomini che non lo assumevano. Inoltre il PRAC ha anche osservato che la stessa mancanza di testosterone potrebbe aumentare il rischio di problemi cardiaci. Le **informazioni sul prodotto** per tutti i medicinali contenenti testosterone **dovrebbero essere aggiornate per includere questa raccomandazione come pure le avvertenze per sconsigliare l'uso negli uomini che soffrono di gravi problemi cardiaci, epatici o renali. I dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia nei pazienti con più di 65 anni di età, nonché il fatto che i livelli di testosterone diminuiscono con l'età e che non esistono valori di riferimento del testosterone specifici per età, verranno evidenziati nelle informazioni sul prodotto.**

La raccomandazione PRAC sarà ora trasmessa al Gruppo di Coordinamento per il Mutuo Riconoscimento e le Procedure Decentrate – Umato (CMDh), che adotterà una posizione definitiva.

[Nota Informativa Importante su Emtriva 10 mg/ml soluzione orale \(emtricitabina\)](#) del 6 ottobre 2014.

Emtricitabina è un analogo sintetico nucleosidico della citidina, con attività specifica nei confronti del virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1 e HIV-2) e del virus dell'epatite B (HBV). Emtricitabina è fosforilata dagli enzimi cellulari per formare emtricitabina 5'-trifosfato, che inibisce competitivamente la trascrittasi inversa dell'HIV-1, provocando l'interruzione della catena del DNA. Emtriva è indicato, in combinazione con altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di adulti e bambini di età pari o superiore a 4 mesi infetti da HIV-1. AIFA ed EMA, in

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

accordo con la ditta produttrice informa che a **seguito di un difetto di fabbricazione, sono state identificate perdite intorno al tappo, in una piccola percentuale di flaconi di Emtriva 10 mg/ml soluzione orale. Tale perdita non è significativa (1-2 ml) e non è considerata di rilievo per la sicurezza dei pazienti.** Come misura precauzionale, agli operatori sanitari è richiesto di **controllare i flaconi di Emtriva soluzione orale al fine di verificare perdite, capovolgendo il flacone prima dell'utilizzo o della dispensazione. Emtriva soluzione orale è di colore da arancio ad arancio scuro il che rende la perdita chiaramente visibile ad occhio nudo.** Gli operatori sanitari devono inoltre controllare che la capsula anti-bambino funzioni adeguatamente. **Se si riscontrano perdite o se la capsula di chiusura a prova di bambino non funziona normalmente, il flacone non deve essere utilizzato o dispensato e deve essere inviata segnalazione alla ditta produttrice.**

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;**

**Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza**

- 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