

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza

FARMACOVIGILANZA

Comunicato Sicurezza Farmaci – Settembre 2014



In questo numero: Valdoxan/Thymanax (agomelatina), trattamenti per Ebola, aceclofenac, Simulect (basiliximab), Prolia/Xgeva (denosumab), Dantrium (dantrolene sodico).

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

[Comunicazione EMA su Valdoxan/Thymanax](#) del 26 settembre 2014 e [Il PRAC ha concluso la revisione di Valdoxan/Thymanax \(agomelatina\)](#) del 12 settembre 2014.

Valdoxan e Thymanax sono due farmaci contenenti agomelatina, utilizzati per il trattamento della depressione maggiore negli adulti.

Agomelatina è un antidepressivo che agisce attraverso due meccanismi: stimola i recettori MT1 e MT2 che normalmente sono attivati dalla melatonina e blocca i recettori 5-HT_{2C}, che normalmente sono attivati dal neurotrasmettitore serotonina. Si pensa che questo meccanismo d'azione determini un incremento della dopamina e della noradrenalina a livello delle cellule nervose presenti nelle aree cerebrali coinvolte nel controllo dell'umore, aiutando i pazienti ad attenuare i sintomi della depressione e a normalizzare il sonno.

Il Comitato di Valutazione del Rischio per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha terminato la valutazione periodica del rischio/beneficio di Valdoxan/Thymanax.

EMA ha concluso che **i benefici continuano a superare i rischi**, tuttavia l'Agenzia ha raccomandato che **debbano essere introdotte ulteriori misure per minimizzare i rischi di tossicità epatica. Un libretto informativo per il paziente sarà distribuito a tutti coloro che assumono Valdoxan/Thymanax in maniera tale da informarli sui segnali rischi per il fegato, su come riconoscere i primi sintomi di problemi epatici e sull'importanza del monitoraggio della funzione epatica.**

Le avvertenze nelle informazioni sul prodotto saranno inoltre rafforzate allo scopo di enfatizzare l'opportunità di eseguire i test per la funzione epatica nei pazienti, prima e durante il trattamento con il farmaco. Se i test suggeriscono un danno epatico (per esempio, un aumento del livello di alcuni enzimi epatici chiamati transaminasi nel sangue di più di 3 volte il limite superiore della

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

norma), i medici non dovrebbero iniziare la terapia con Valdoxan/Thymanax nei loro pazienti o dovrebbero interrompere il trattamento in quelli che lo stanno già assumendo.

Il PRAC ha inoltre considerato che **l'uso di Valdoxan/Thymanax dovrebbe essere controindicato in pazienti di età uguale o superiore ai 75 anni, poiché potrebbero essere a maggior rischio di effetti avversi epatici gravi. Le attuali informazioni sul prodotto includono un'avvertenza per cui il farmaco non deve essere utilizzato nei pazienti di età uguale o superiore a 75 anni. Il CHMP ha considerato non giustificabile sulla base dei dati disponibili la conversione di questa avvertenza in controindicazione.**

Gli operatori sanitari dovrebbero seguire le seguenti raccomandazioni:

- ogni paziente dovrebbe effettuare test basali della funzione epatica ed il trattamento non dovrebbe essere iniziato in pazienti con valori di transaminasi che eccedono di 3 volte il limite superiore della norma;
- la funzione epatica dovrebbe essere monitorata regolarmente durante il trattamento a 3, 6, 12 e 24 settimane e successivamente in maniera regolare quando clinicamente indicato;
- il trattamento dovrebbe essere immediatamente sospeso se l'aumento dei valori sierici di transaminasi eccede di 3 volte il valore superiore della norma o se il paziente presenta sintomi di possibile danno epatico;
- i pazienti devono essere informati dei sintomi di un possibile danno epatico e dell'importanza di monitorare la funzione epatica; devono inoltre essere avvisati di sospendere immediatamente l'assunzione del farmaco in questione e chiedere con urgenza consiglio a un medico.

[Comunicato stampa EMA sui trattamenti per Ebola](#) del 26 settembre 2014.

EMA ha avviato una **revisione delle informazioni disponibili sui trattamenti per Ebola attualmente in fase di sviluppo**. Lo scopo è di fornire una visione dell'attuale stato di conoscenza sui vari medicinali sperimentali per supportare il processo decisionale delle autorità sanitarie. **Al momento, i soli medicinali per il trattamento di questa malattia sono ancora in una fase iniziale di sviluppo**. Alcuni medicinali sperimentali contro Ebola hanno mostrato, in base a quanto disponibile, risultati incoraggianti in laboratorio o negli animali, ma non sono ancora stati studiati nell'uomo. **L'Agenzia ha istituito un gruppo di esperti europei specializzati in vaccini, malattie infettive e disegno di studi clinici per contribuire ad una risposta globale contro Ebola**. La decisione presa dal Direttore Esecutivo dell' Agenzia di eseguire una revisione formale delle informazioni scientifiche disponibili implica che le aziende sono invitate ad inviare all'EMA, per facilitare la revisione, tutti i dati disponibili di qualità, preclinici e clinici relativi ai loro trattamenti in fase di sviluppo. La revisione si concentrerà sui medicinali in sviluppo che sono utilizzati per trattare i pazienti infetti dal virus. I vaccini per proteggere le persone dal contrarre la malattia e le terapie derivate dal sangue di sopravvissuti dall'infezione di Ebola sono esclusi dalla revisione.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza

[Nota Informativa Importante su Aceclofenac](#) del 26 settembre 2014.

Aceclofenac è un medicinale antinfiammatorio non steroideo (NSAID) non selettivo ed è un potente inibitore della cicloossigenasi, enzima che catalizza la conversione di acido arachidonico nei precursori delle prostaglandine e del trombossano.

Aceclofenac è strutturalmente correlato a diclofenac in quanto quest'ultimo è un suo metabolita, **La somministrazione sistemica di diclofenac è stata oggetto di una recente revisione a livello europeo sui suoi rischi cardiovascolari.** Come risultato di questa analisi, **nelle informazioni sul prodotto sono state introdotte le stesse precauzioni già presenti per gli inibitori selettivi delle COX-2.** Di conseguenza, **le restrizioni relative a diclofenac sono state estese anche ad aceclofenac.** Inoltre, al pari di diclofenac, alcuni **recenti studi di carattere epidemiologico hanno evidenziato un incrementato rischio di ischemia miocardica acuta non fatale per aceclofenac.** Pertanto è risultato necessario aggiornare le informazioni sul medicinale nelle sue formulazioni per somministrazione sistemica.

Aceclofenac è ora controindicato in pazienti con diagnosi nota di: cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica, malattie cerebrovascolari, insufficienza cardiaca congestizia di grado II-IV (Classificazione New York Heart Association-NYHA). I pazienti con dette patologie dovrebbero essere avviati ad un trattamento alternativo in occasione della prossima visita di controllo.

Il trattamento con aceclofenac deve essere iniziato solo dopo un'attenta valutazione nei pazienti con: insufficienza cardiaca congestizia di grado I (Classificazione New York Heart Association-NYHA); fattori di rischio significativi per eventi cardiovascolari; storia di emorragie cerebrovascolari.

I rischi cardiovascolari di aceclofenac possono aumentare con l'aumentare della dose e durata d'esposizione, pertanto in questi pazienti deve essere adottato il più breve periodo di trattamento possibile e la dose giornaliera più bassa. La necessità del paziente di un trattamento sintomatico e la sua risposta alla terapia dovrebbero essere rivalutati periodicamente.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verrà aggiornato per contenere tali informazioni.

[Nota Informativa Importante su Simulect \(basiliximab\)](#) dell'8 settembre 2014.

Basiliximab è un anticorpo monoclonale chimerico diretto contro la catena α del recettore dell'interleuchina-2 (antigene CD25), che viene espresso sulla superficie dei linfociti T in risposta ad uno stimolo antigenico. Basiliximab si lega, in modo specifico con alta affinità all'antigene CD25 sui linfociti T attivati, che esprimono il recettore dell'interleuchina-2 ad alta affinità, e quindi ne impedisce il legame con l'interleuchina-2, segnale critico per la proliferazione dei linfociti T nella risposta immunocellulare coinvolta nel rigetto dell'allografto.

Simulect è indicato per la profilassi del rigetto acuto in pazienti adulti e pediatrici (1-17 anni) sottoposti a trapianto renale allogenico *de novo*. Deve essere usato in associazione ad un trattamento immunosoppressivo a base di ciclosporina in microemulsione e corticosteroidi nei pazienti con una quantità di anticorpi reattivi inferiore all'80%, o in uno schema terapeutico immunosoppressivo.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

vo di mantenimento in triplice terapia comprendente ciclosporina in microemulsione, corticosteroidi e azatioprina o micofenolato mofetile.

Novartis ricorda che **non sono dimostrate l'efficacia e la sicurezza di Simulect per la profilassi del rigetto acuto in pazienti sottoposti a trapianto d'organo solido allogenico diverso dal rene.** Infatti, in numerosi studi clinici di piccole dimensioni, i **pazienti sottoposti a trapianto di cuore hanno riscontrato eventi avversi cardiaci gravi, come arresto cardiaco (2,2%), flutter atriale (1,9%) e palpitazioni (1,4%), più frequentemente con Simulect rispetto ad altri agenti induttori.**

Per riflettere la mancanza di dati di efficacia e di sicurezza favorevoli negli studi clinici disponibili condotti nel trapianto di cuore, il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e il Foglio Illustrativo saranno aggiornati per contenere tali informazioni.

[Nota Informativa Importante su Prolia \(Denosumab\) e Nota Informativa Importante su Xgeva \(Denosumab\)](#) del 4 settembre 2014.

Denosumab è un anticorpo monoclonale umano diretto contro il RANKL, al quale si lega prevenendo l'attivazione del suo recettore RANK, presente sulla superficie degli osteoclasti e dei loro precursori. Il blocco dell'interazione tra RANKL e RANK inibisce la formazione, la funzionalità e la sopravvivenza degli osteoclasti, riducendo in tal modo il riassorbimento osseo, sia a livello corticale che trabecolare. Prolia e Xgeva sono due medicinali contenenti denosumab.

Prolia è indicato per il trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa e in uomini ad aumentato rischio di fratture. Nelle donne in post-menopausa, tale farmaco riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e dell'anca; negli uomini con cancro alla prostata è indicato per il trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa.

AIFA informa in merito a **nuove raccomandazioni per minimizzare il rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ) e di ipocalcemia durante il trattamento con Prolia e Xgeva.**

L'osteonecrosi della mandibola/mascella è una condizione nella quale l'osso mandibolare/mascelare diventa necrotico, esposto e non guarisce entro otto settimane.

L'ipocalcemia è un rischio identificato in pazienti trattati con questi medicinali ed aumenta con il grado di compromissione renale: di conseguenza se è una condizione già pre-esistente nel paziente, deve essere corretta prima dell'inizio di un'eventuale terapia.

Le nuove raccomandazioni per i pazienti in trattamento con Prolia inerenti all'ONJ e all'ipocalcemia sono le seguenti:

- i medici devono valutare tutti i pazienti per i fattori di rischio per l'ONJ prima del trattamento con Prolia;
- si consiglia una visita odontoiatrica con un'appropriata profilassi dentale in pazienti con fattori di rischio concomitanti;
- i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere delle abitudini di buona igiene orale, ad effettuare dei controlli odontoiatrici periodici e a riferire ogni sintomo a livello orale, come mobilità dentale, dolore o gonfiore durante il trattamento con Prolia;

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

- un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D è importante in tutti i pazienti, specialmente nei pazienti con insufficienza renale grave;
- il monitoraggio dei livelli di calcio deve essere effettuato: prima di ogni dose, entro due settimane dalla dose iniziale in pazienti predisposti a sviluppare ipocalcemia (p. es. i pazienti con grave insufficienza renale, clearance della creatinina <30 ml/min), se si manifestano sintomi sospetti di ipocalcemia o se è diversamente indicato sulla base della condizione clinica del paziente;
- informare qualora si rendano manifesti i sintomi di ipocalcemia.

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.

Le nuove raccomandazioni e informazioni per gli operatori sanitari da fornire ai pazienti in trattamento con Xgeva per ONJ ed ipocalcemia, oltre a quelle valide per il Prolia, sono le seguenti:

- prima del trattamento con XGEVA è raccomandata una visita odontoiatrica con un'appropriata profilassi dentale;
- non deve essere iniziato un trattamento con XGEVA nei pazienti con flogosi dentale o mandibolare/mascellare attiva che richiede un intervento chirurgico o nei pazienti con esiti di un intervento chirurgico del cavo orale;
- i pazienti dovrebbero mantenere una buona igiene orale, effettuare dei controlli odontoiatrici periodici, riportare immediatamente ogni sintomo riscontrato a livello orale come mobilità dentale, dolore o gonfiore durante il trattamento con XGEVA;
- l'ipocalcemia di grado ≥ 3 è un effetto collaterale comune ed il rischio aumenta con il grado di compromissione renale.
- tutti i pazienti devono ricevere un supplemento di calcio e vitamina D, eccetto in caso di ipercalcemia;
- il monitoraggio dei livelli di calcio deve essere effettuato: prima della dose iniziale di XGEVA; entro le due settimane successive alla dose iniziale; nel caso si manifestino sintomi sospetti di ipocalcemia;
- si consiglia di effettuare un monitoraggio dei livelli di calcio più frequente durante la terapia nei pazienti con fattori di rischio per l'ipocalcemia (ad es. pazienti con insufficienza renale grave, clearance della creatinina <30 ml/min) ove diversamente indicato sulla base della condizione clinica del paziente.

[Avviso di Sicurezza per dantrolene sodico \(Dantrium®\) polvere per soluzione per infusione](#) del 1 settembre 2014

Dantrolene sodico è indicato per il trattamento dell'ipertermia maligna.

La ditta informa che a causa di problemi di produzione, alcuni flaconi di dantrolene sodico dopo la ricostituzione potrebbero contenere cristalli indisciolti.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

In tutte le confezioni di dantrolene sodico recentemente rilasciate, è stato inserito un ago bottonuto con filtro per ciascun flaconcino (un ago BD Blunt Fill Needle con filtro di 5 micron 18 G 40 mm).

Prima della somministrazione ai pazienti, il dantrolene ricostituito deve essere aspirato con questo ago con filtro, per rimuovere i cristalli indisciolti.

Lo stock esistente non è interessato dal problema e non richiede filtrazione.

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.

**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, 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