

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza

FARMACOVIGILANZA

Comunicato Sicurezza Farmaci – Aprile 2015



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

In questo numero:

- Medicinali contenenti **codeina** controindicati nei bambini al di sotto dei 12 anni di età per la tosse e il raffreddore;
- EMA raccomanda di evitare la somministrazione di alcuni **farmaci per l'epatite C** con **amiodarone**: l'uso concomitante può aumentare il rischio di diminuzione della frequenza cardiaca e problemi correlati;
- **SUSTIVA**: cessata commercializzazione in Europa della formulazione Sustiva soluzione orale (efavirenz) 30 mg/ml entro la fine del mese di ottobre 2015;
- **IMNOVID (pomalidomide)**: nuove importanti raccomandazioni per ridurre al minimo il rischio di grave epatotossicità, malattia interstiziale e insufficienza cardiaca;
- **GILENYA (fingolimod)**: primo caso di Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML) segnalato in un paziente con sclerosi multipla in assenza di precedente trattamento con natalizumab o con altri medicinali immunosoppressivi;
- Medicinali contenenti **idrossizina**: nuove restrizioni per ulteriore minimizzazione del rischio accertato di prolungamento dell'intervallo QT;
- **Ibuprofene ad alte dosi**: la revisione del PRAC conferma un piccolo aumento del rischio cardiovascolare con dosaggi giornalieri di 2.400 mg o superiori.
- Medicinali a base di **ketorolac trometamina**: raccomandazioni d'uso da seguire nella prescrizione delle formulazioni per uso sistemico.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

[Comunicazione EMA sui medicinali contenenti codeina](#) del 24 aprile 2015.

La codeina è un farmaco oppioide ampiamente utilizzato per alleviare il dolore e per il trattamento della tosse e del raffreddore negli adulti e nei bambini. Nell'Unione Europea, i medicinali contenenti codeina sono dispensati al pubblico con prescrizione medica o sono disponibili come prodotti da banco. Inoltre, la codeina è commercializzata in medicinali nei quali è l'unico principio attivo o in medicinali nei quali è associata ad altri principi attivi come aspirina o paracetamolo. Nel mese di aprile 2014 l'EMA ha avviato una rivalutazione dei medicinali contenenti codeina utilizzati per la tosse e il raffreddore nei bambini. Nell'organismo la codeina viene convertita in morfina dall'enzima CYP2D6. Alcuni pazienti sono "CYP2D6-metabolizzatori ultra-rapidi" ovvero trasformano la codeina in morfina ad una velocità più alta del normale, con conseguenti livelli di morfina nel sangue superiori ai livelli normali; alti livelli di morfina possono causare effetti tossici, quali difficoltà respiratorie.

Il CMDh¹ dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), ha adottato all'unanimità le nuove misure emesse dal Comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) al fine di ridurre al minimo il rischio di **gravi effetti indesiderati** tra cui problemi respiratori.

Nei bambini di età inferiore ai 12 anni la conversione della codeina risulta estremamente variabile ed imprevedibile rendendo questa popolazione più esposta al rischio di incorrere in problemi respiratori. Pertanto la codeina:

- **Non deve essere utilizzata in bambini di età inferiore ai 12 anni**, a causa del rischio di incorrere in effetti indesiderati anche gravi, e **negli adolescenti di età compresa tra i 12 e i 18 anni con problemi respiratori**.
- **Non è raccomandata nelle madri che allattano al seno** in quanto la codeina escreta nel latte materno può nuocere al bambino.
- **Non deve essere utilizzata per la tosse e il raffreddore nei metabolizzatori ultra-rapidi**, nei quali la velocità di trasformazione risulta superiore al normale con conseguente presenza di alti livelli plasmatici di morfina, con il rischio di incorrere più facilmente in gravi effetti indesiderati.

¹Il CMDh è un organismo di regolamentazione per i medicinali che rappresenta gli Stati membri dell'Unione europea (UE).

[Comunicazione EMA su amiodarone](#) del 24 aprile 2015.

Harvoni, Sovaldi e Daklinza sono alcuni tra i nuovi diversi trattamenti per l'epatite C recentemente valutati dall'EMA, disponibili in compresse. Hanno semplificato la gestione della malattia e consentito la prospettiva di curare l'infezione. Sovaldi (sofosbuvir) è stato autorizzato nell'Unione Europea nel gennaio 2014, Daklinza (daclatasvir) nel mese di agosto 2014 e Harvoni (sofosbuvir/ledipasvir) nel mese di novembre 2014. Il principio attivo sofosbuvir blocca l'azione di un enzima chiamato "NS5B RNA-dipendente RNA polimerasi", mentre daclatasvir e ledipasvir colpiscono una proteina chiamata "NS5A"; bloccando questi obiettivi, i farmaci inibiscono la

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

moltiplicazione del virus dell'epatite C e quindi l'infezione di nuove cellule. Amiodarone è un derivato benzofuranico di sintesi ad attività antiaritmica ed antianginosa, appartenente alla classe III, caratterizzato da un'attività antiadrenergica non competitiva nei confronti degli alfa e beta recettori. Per questa sua proprietà, l'amiodarone antagonizza la tachicardia, l'ipertensione e l'accresciuto consumo di ossigeno da parte del miocardio indotto dalle amine simpaticomimetiche senza provocare significative modificazioni della contrattilità miocardica.

Sono stati **riportati alcuni casi di grave rallentamento del battito cardiaco o interferenze con i segnali elettrici del cuore in pazienti che assumevano i medicinali Harvoni o Sovaldi più Daklinza insieme con l'amiodarone.** La maggior parte di questi casi si sono verificati entro 24 ore dall'inizio dell'assunzione del medicinale per l'epatite C, mentre alcuni si sono verificati fino ad un massimo di 12 giorni. Due dei pazienti hanno avuto necessità di un intervento per l'impianto del pacemaker e un paziente è morto.

L'EMA raccomanda di evitare **la somministrazione concomitante di amiodarone con i farmaci per l'epatite C quali Harvoni (sofosbuvir con ledipasvir) o una combinazione di Sovaldi (sofosbuvir) e Daklinza (daclatasvir), a causa di un aumentato rischio di bradicardia o blocco cardiaco e problemi correlati.**

Pertanto, l'EMA ha emesso le seguenti raccomandazioni:

- Amiodarone deve essere iniziato in pazienti trattati con Harvoni, o con Sovaldi più Daklinza, *solo se altri agenti antiaritmici sono controindicati o non tollerati.*
- *I pazienti devono essere attentamente monitorati, in particolare durante le prime settimane di trattamento.* Quelli ad alto rischio di bradiaritmia devono essere monitorati in un ambiente clinico adeguato per 48 ore dopo l'inizio.
- *A causa della sua lunga emivita,* i pazienti che hanno interrotto amiodarone negli ultimi mesi devono essere monitorati quando si inizia il trattamento per l'epatite C con Harvoni, o con Sovaldi più Daklinza.
- *Le informazioni dei prodotti medicinali Harvoni, Sovaldi e Daklinza saranno aggiornate per contenere tali raccomandazioni.*

Nota Informativa Importante su Sustiva del 24 aprile 2015.

SUSTIVA è indicato in associazione nel trattamento antivirale di adulti, adolescenti e bambini, dai 3 mesi di età o più e con peso corporeo di almeno 3,5 kg, infetti dal virus-1 dell'immunodeficienza umana (HIV-1). L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in accordo con l'EMA, informa gli operatori sanitari sulla cessata commercializzazione in Europa della formulazione Sustiva Soluzione Orale (efavirenz) 30 mg/ml entro la fine del mese di ottobre 2015.

La decisione di discontinuare la soluzione orale è stata presa non per problemi di efficacia o sicurezza riguardanti questa formulazione ma a causa dello scarso utilizzo nonchè per la disponibilità delle capsule dispersibili, che sono indicate per una più ampia popolazione pediatrica (dai 3 mesi di età in su e con peso corporeo di almeno 3,5 kg) così come per gli adulti che non sono in grado

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

di deglutire le capsule intere. Per evitare interruzioni del trattamento, si invitano gli operatori sanitari ad apportare le necessarie modifiche della terapia antiretrovirale dei propri pazienti affetti da infezione da HIV tramite il passaggio dalla soluzione orale alle capsule dispersibili, ricordando la maggiore biodisponibilità e di conseguenza una più alta esposizione plasmatica al farmaco nel passaggio da una forma a un'altra. Pertanto, i pazienti dovranno essere attentamente monitorati per la comparsa di tossicità da Sustiva durante il periodo di transizione e il dosaggio opportunamente aggiustato in accordo alle informazioni per le capsule rigide da 50 mg. Esiste un potenziale rischio di un aumento della frequenza di eventi avversi noti, in particolare nelle prime settimane di terapia dopo il passaggio. Considerato che i bambini più piccoli potrebbero non essere in grado di segnalare eventuali sintomi correlati a tossicità, come per esempio un aumento di irritabilità, sonnolenza e insonnia, è richiesto uno stretto controllo clinico. Si sottolinea inoltre che la sicurezza e l'efficacia di efavirenz nei bambini di età inferiore ai 3 mesi o che pesano meno di 3,5 kg non sono state stabilite.

➤ Pazienti che non sono in grado di deglutire

Capsule dispersibili: per pazienti di almeno 3 mesi di età e che pesano almeno 3,5kg che non sono in grado di deglutire le capsule, il contenuto della capsula può essere somministrato con una piccola quantità di cibo (es. yogurt, 1-2 cucchiaini di tè) usando il metodo di somministrazione delle capsule dispersibili. Nelle 2 ore successive alla somministrazione di efavirenz non deve essere consumato altro cibo. Questo metodo va suggerito anche agli adulti che presentano difficoltà di deglutizione.

[Nota Informativa Importante su Imnovid \(pomalidomide\)](#) del 23 aprile 2015.

Pomalidomide in associazione con desametasone, è indicata nel trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti regimi di trattamento comprendenti sia lenalidomide sia bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia. Da una revisione dei dati di sicurezza di pomalidomide sono emersi rischi di grave epatotossicità (epatite acuta), malattia polmonare interstiziale (ILD) e insufficienza cardiaca. La terapia deve essere iniziata e monitorata sotto la supervisione di medici esperti nel trattamento del mieloma multiplo. La dose iniziale raccomandata di Imnovid è di 4 mg una volta al giorno assunti per via orale nei giorni da 1 a 21 di cicli ripetuti di 28 giorni. La dose raccomandata di desametasone è di 40 mg per via orale una volta al giorno nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo di trattamento di 28 giorni.

In dettaglio i nuovi rischi identificati sono:

Eventi epatici gravi (massima incidenza nei primi 6 mesi di terapia):

Aumento marcato dei livelli di alanina amminotransferasi e bilirubina; casi gravi di epatotossicità soprattutto in forma di epatite acuta che hanno comportato il ricovero ospedaliero e l'interruzione dell'assunzione di pomalidomide; casi di insufficienza epatica acuta ad esito fatale.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

Malattia polmonare interstiziale (ILD):

I pazienti trattati con pomalidomide che presentano un'insorgenza acuta o un inspiegabile peggioramento di sintomi polmonari devono essere sottoposti ad un'attenta valutazione per escludere la diagnosi di ILD, mentre il trattamento con pomalidomide deve essere interrotto durante la valutazione di tali sintomi. In caso di conferma di ILD, deve essere impostata una terapia appropriata, e il trattamento con pomalidomide deve essere ripreso solo dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi.

Insufficienza cardiaca:

Casi di insufficienza cardiaca ed eventi correlati, inclusi casi di insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza cardiaca acuta ed edema polmonare acuto, sono stati osservati soprattutto in pazienti con preesistenti disturbi cardiaci o in presenza di fattori di rischio cardiovascolare, quali ipertensione. La maggior parte di questi eventi è occorsa entro 6 mesi dall'inizio del trattamento con pomalidomide. I pazienti con disturbi cardiaci o fattori di rischio cardio vascolare devono essere costantemente controllati per rilevare la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca. I risultati della revisione del profilo di sicurezza indicano che pomalidomide può provocare la comparsa di fibrillazione atriale, la quale può accelerare l'insorgenza di insufficienza cardiaca.

[Nota Informativa Importante su Gilenya \(fingolimod\)](#) del 21 aprile 2015.

Fingolimod (Gilenya) è indicato in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti:

- pazienti con un'elevata attività di malattia nonostante il trattamento della durata minima di un anno con almeno una terapia *disease modifying*;
- pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata.

La ditta Novartis in accordo con AIFA ed EMA informano gli operatori sanitari riguardo il **primo caso di Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML)** in un paziente con sclerosi multipla in trattamento con fingolimod (Gilenya), in assenza di precedente trattamento con natalizumab (Tysabri) o con altri medicinali immunosoppressivi. La PML è una rara e grave malattia cerebrale causata dalla riattivazione del virus JC. Questo virus è comunemente presente nella popolazione generale, ma causa la PML solo se il sistema immunitario è stato indebolito. La PML si può presentare con manifestazioni simili a quelle della sclerosi multipla, essendo entrambe malattie demielinizzanti.

Si raccomanda ai medici di prestare particolare attenzione riguardo al rischio di insorgenza di PML nei pazienti in trattamento con fingolimod. Il trattamento deve essere interrotto definitivamente in caso di PML.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

[Nota Informativa Importante su medicinali contenenti idrossizina](#) del 13 aprile 2015.

Idrossizina è autorizzata nella maggior parte dei paesi Europei per diverse indicazioni che includono prurito e disturbi d'ansia. In Italia, idrossizina, formulata in compresse e sciroppo, è autorizzata per il trattamento a breve termine degli stati ansiosi e dermatiti allergiche accompagnate da prurito. In forma iniettabile, ad esclusivo uso intramuscolare, è autorizzata per il trattamento d'urgenza degli stati di agitazione, come preparazione agli interventi chirurgici, nelle medicazioni post-operatorie al fine di evitare/limitare nausea e vomito postoperatorio, come trattamento coadiuvante delle allergie sistemiche (malattia da siero, anafilassi) e delle reazioni generali da trasfusioni o da medicinali. La soluzione iniettabile non deve essere somministrata per via endovenosa, intrarteriosa e sottocutanea. A seguito del completamento della revisione a livello europeo, AIFA ed EMA hanno emanato **ulteriori restrizioni sui medicinali contenenti idrossizina al fine di minimizzare ulteriormente il rischio accertato di prolungamento dell'intervallo QT**, soprattutto nei gruppi di pazienti più vulnerabili.

Di seguito le nuove restrizioni:

- Idrossizina è controindicata nei pazienti con accertato prolungamento dell'intervallo QT acquisito o congenito o con fattori di rischio noti per prolungamento dell'intervallo QT e con storia familiare di morte cardiaca improvvisa.
- Idrossizina non è raccomandata nei pazienti anziani. Se usata si raccomanda una dose massima giornaliera di 50 mg.
- Negli adulti la dose massima giornaliera deve essere di 100 mg.
- Nei bambini fino a 40 kg di peso la dose massima giornaliera deve essere di 2 mg/kg/die.
- Idrossizina deve essere usata alla dose minima efficace per il minor tempo possibile.

[Comunicazione EMA su ibuprofene](#) del 13 aprile 2015.

Ibuprofene è un medicinale antidolorifico e anti-infiammatorio. Agisce bloccando l'enzima ciclossogenasi, che produce prostaglandine, sostanze coinvolte nel processo infiammatorio e nel dolore. Ibuprofene si trova in medicinali utilizzati per trattare il dolore, l'infiammazione e la febbre. La dose abituale per gli adulti e i bambini sopra i 12 anni di età è di 200-400 mg, 3 o 4 volte al giorno se necessario. Ibuprofene è presente in medicinali come miscela di due molecole enantiomeriche. Il dexibuprofene, l'enantiomero attivo, a volte è disponibile anche da solo. Una dose di 2.400 mg al giorno di ibuprofene è equivalente a 1.200 mg al giorno di dexibuprofene. L'ibuprofene e il dexibuprofene sono attualmente disponibili nell'Unione Europea in molteplici diverse formulazioni su prescrizione medica e da banco.

Il Comitato di Valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha completato una revisione che conferma un piccolo aumento del rischio di problemi cardiovascolari, come infarto

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

del miocardio o ictus nei pazienti che assumono alte dosi di ibuprofene (pari o superiori a 2.400 mg al giorno). La revisione chiarisce che il rischio con alte dosi di ibuprofene è simile al rischio osservato con alcuni altri farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) tra cui gli inibitori di COX-2 e il diclofenac. Nessun aumento del rischio cardiovascolare è stato osservato con ibuprofene a dosi fino a 1.200 mg al giorno, che è la più alta dose di solito utilizzata per i medicinali da banco (OTC) per uso orale nell'Unione Europea. Il PRAC ha concluso che **i benefici di ibuprofene superano i rischi, ma ha raccomandato di aggiornare i consigli per l'uso di alte dosi di ibuprofene per ridurre al minimo il rischio cardiovascolare. Alte dosi di ibuprofene (2.400 mg al giorno o più) devono essere evitate nei pazienti con gravi patologie cardiache o circolatorie concomitanti, come l'insufficienza cardiaca, malattie cardiache e problemi circolatori o di coloro che hanno già avuto un attacco cardiaco o un ictus.**

[Nota Informativa Importante su ketorolac trometamina](#) del 13 aprile 2015.

L'Agenzia Italiana del Farmaco(AIFA) rende disponibili nuove e importanti informazioni sulle raccomandazioni d'uso da seguire nella prescrizione di medicinali a base di ketorolac trometamina a uso sistemico.

Forma iniettiva:

Ketorolac somministrato per via intramuscolare od endovenosa è indicato nel trattamento a breve termine, (massimo due giorni), del dolore acuto post-operatorio di grado moderato-severo nel trattamento del dolore dovuto a coliche renali. Nei casi di chirurgia maggiore o di dolore molto intenso ketorolac somministrato endovena può essere usato quale complemento ad un analgesico oppiaceo.

Forma orale:

Trattamento a breve termine, (massimo 5 giorni), del dolore acuto post operatorio di grado moderato.

➤ **Attenzioni particolari per l'uso di Ketorolac:**

ketorolac non può essere considerato un semplice antidolorifico e richiede di essere impiegato sotto lo stretto controllo del medico; Ketorolac non deve essere utilizzato nel trattamento del dolore lieve o di tipo cronico; L'uso concomitante di KETOROLAC ABC con altri FANS deve essere evitato, inclusi gli inibitori selettivi delle cicloossigenasi-2.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi. Prima di iniziare la terapia con ketorolac occorre accertarsi che il paziente non abbia avuto in precedenza reazioni di ipersensibilità verso il ketorolac, acido acetilsalicilico e/o altri FANS.

Ai medici prescrittori si raccomanda di attenersi scrupolosamente alle indicazioni terapeutiche e alla posologia indicata per non pregiudicare la sicurezza dei pazienti.

**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://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/materiale-informativo/schede-informative/pillole-di-sicurezza/201cpillole-di-sicurezza201d-numero-2-3-2014-newsletter-a-cura-del-centro-di-farmacovigilanza-della-regione-emilia-romagna/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 inoltro.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza

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