

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE  
Coordinamento di Farmacovigilanza

## FARMACOVIGILANZA

Comunicato Sicurezza Farmaci – Giugno 2015



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

In questo numero:

- **Autoiniettori di adrenalina:** migliorati gli strumenti di formazione di supporto ai pazienti;
- **Ketoconazole HRA:** informazioni sul rischio di epatotossicità;
- Avviata la rivalutazione dei medicinali per il diabete denominati inibitori del SGLT2 (**canaglifozin**, **dapaglifozin** e **empaglifozin**): rischio di chetoacidosi diabetica da esaminare;
- **Kineret (anakinra)**, 100 mg e 100 mg/0,67 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita: reclami in merito alla presenza di materiale solido visibile sulla superficie dell'ago.

#### Comunicazione EMA su auto iniettori di adrenalina del 26 giugno 2015

L'adrenalina è un farmaco salvavita in caso di anafilassi. L'anafilassi è una reazione allergica severa che può mettere a rischio la vita causando una caduta della pressione e difficoltà respiratorie. Gli autoiniettori di adrenalina sono prescritti a persone che si pensa siano a rischio di anafilassi o che hanno avuto un precedente episodio di anafilassi. Gli autoiniettori di adrenalina sono usati per trattare reazioni allergiche severe mentre il paziente è in attesa dell'assistenza medica di emergenza. Sono progettati per essere facilmente utilizzati dal paziente stesso o da chi se ne prende cura. L' Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha effettuato una rivalutazione degli autoiniettori di adrenalina in seguito all'**individuazione di criticità riguardanti la somministrazione nel momento di emergenza: il modo d'uso più efficace e la via di somministrazione preferenziale.** La rivalutazione degli autoiniettori di adrenalina ha evidenziato che i pazienti possono trarre beneficio da ulteriore formazione sul modo di utilizzare efficacemente gli autoiniettori. Sarà quindi sviluppato un **materiale educativo per assicurare che i pazienti o chi se ne prende cura utilizzi correttamente gli autoiniettori di adrenalina.** Ciò comprenderà un dispositivo per la formazione

## DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Coordinamento di Farmacovigilanza

con cui i pazienti possano fare pratica, materiale audio-visivo e una checklist per i prescrittori. **A causa delle incertezze sulla somministrazione di farmaco dagli autoiniettori e delle conseguenti incertezze relative all'inizio della risposta farmacodinamica, si raccomanda inoltre agli operatori sanitari di prescrivere 2 autoiniettori che i pazienti devono portare sempre con sé.** La rivalutazione degli autoiniettori di adrenalina ha anche confermato che **l'iniezione intramuscolo è la via di somministrazione preferenziale nel trattamento dell'anafilassi in modo da ottenere una rapida risposta.** Tuttavia diversi fattori possono influire sul rilascio dell'adrenalina nel muscolo (ad esempio la lunghezza dell'ago, la profondità tra cute e muscolo, le modalità di funzionamento dell'autoiniettore, l'angolo col quale il dispositivo è posizionato a livello della cute e la forza usata per attivare il dispositivo). Alle Aziende che commercializzano gli autoiniettori di adrenalina sarà quindi richiesto di effettuare uno studio di farmacocinetica/farmacodinamica per meglio comprendere le modalità con cui l'adrenalina penetra nei tessuti del corpo quando somministrata con un autoiniettore.

**[Nota Informativa Importante su Ketoconazole HRA](#)** del 15 giugno 2015.

Ketoconazole HRA è autorizzato per il trattamento della sindrome di Cushing endogena in adulti e adolescenti. La sindrome di Cushing è una malattia rara caratterizzata da una produzione eccessiva dell'ormone cortisolo da parte delle ghiandole surrenali. Il principio attivo di Ketoconazole HRA è chetoconazolo. E' **noto il rischio di epatotossicità associata al ketoconazolo come trattamento antifungino.** Per tale motivo, a seguito di una revisione a livello europeo, nel mese di agosto 2013 l'EMA ha raccomandato la sospensione dell'autorizzazione alla commercializzazione dei medicinali a base di ketoconazolo 200 mg compresse. Nella sindrome di Cushing il dosaggio raccomandato all'inizio della terapia è 400-600 mg/die assunti oralmente in due o tre dosi suddivise; questa dose può essere aumentata rapidamente a 800-1.200 mg/die in due o tre dosi suddivise. **L'epatotossicità derivante dall'uso di ketoconazolo insorge generalmente tra 1 e 6 mesi dall'inizio del trattamento, ma è stata osservata anche prima di 1 mese dopo l'inizio della terapia o in caso di aumento della dose. La maggior parte delle esperienze cliniche deriva dall'uso del ketoconazolo come terapia antimicotica. Oltre ai casi di epatite acuta, il riscontro più frequente è un lieve innalzamento asintomatico degli enzimi epatici.**

Laboratoire HRA Pharma, in accordo con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ha emesso una serie di raccomandazioni:

- La terapia con Ketoconazole HRA deve iniziare e proseguire sotto la **supervisione di medici esperti** che abbiano a disposizione strutture idonee al **monitoraggio delle risposte biochimiche.**
- **Ketoconazole HRA è controindicato in pazienti con epatopatia acuta o cronica e/o se i livelli pre-trattamento degli enzimi epatici sono oltre 2 volte superiori al limite superiore di normalità.**

## DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Coordinamento di Farmacovigilanza

- Per ridurre al minimo il rischio di danno epatico grave, **il monitoraggio della funzionalità epatica è obbligatorio per tutti i pazienti che ricevono Ketoconazole HRA prima dell'inizio della terapia e in seguito periodicamente** come raccomandato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
- **In caso d'incremento degli enzimi epatici inferiore a 3 volte il limite superiore di normalità,** deve essere **eseguito un monitoraggio più frequente** dei valori della funzionalità epatica e la **dose giornaliera** deve essere **ridotta di almeno 200 mg.**
- **In caso d'incremento degli enzimi epatici uguale o superiore a 3 volte il limite superiore di normalità, Ketoconazole HRA deve essere immediatamente interrotto e non deve essere reintrodotta a causa del rischio di grave epatotossicità.**
- **Ketoconazole HRA deve essere interrotto immediatamente se si sviluppano sintomi clinici di epatite.**
- In caso di **trattamento a lungo termine (oltre 6 mesi):** sebbene l'epatotossicità si osservi generalmente all'inizio del trattamento ed entro i primi sei mesi di terapia, il monitoraggio degli enzimi epatici deve essere effettuato secondo criteri medici. Come **misura precauzionale,** in caso di aumento della dose dopo i primi sei mesi di trattamento, il **monitoraggio degli enzimi epatici** deve essere **ripetuto con cadenza settimanale per un mese.**

### [Comunicazione EMA sugli inibitori del SGLT2](#) del 12 giugno 2015.

Canagliflozin, dapagliflozin e empagliflozin sono medicinali noti come inibitori del SGLT2 (co-trasportatore della proteina di trasporto selettivo del sodio-glucosio, sottotipo 2), usati nel trattamento del diabete di tipo 2. Gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 bloccano una proteina nei reni chiamata SGLT2, che riassorbe glucosio dalle urine nel sangue quando il sangue viene filtrato nei reni. Bloccando l'azione del SGLT2, questi farmaci determinano una maggiore escrezione di glucosio attraverso l'urina, riducendo così i livelli di glucosio nel sangue. L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha avviato **una revisione di tali farmaci in seguito a casi di chetoacidosi diabetica in pazienti in trattamento con inibitori del SGLT2 per diabete di tipo 2.** Lo scopo della revisione è di **valutare il rischio di chetoacidosi diabetica,** una condizione grave che solitamente si sviluppa in pazienti con diabete di tipo 1 quando i livelli di insulina sono troppo bassi. **Tale condizione patologica si verifica quando l'organismo non è in grado di utilizzare il glucosio nel sangue, a causa di livelli di insulina troppo bassi. L'organismo, in questa condizione, degrada invece i grassi come fonte alternativa di energia e provoca un eccesso di chetoni come sottoprodotto.** Tutti i **casi segnalati** sono stati **valutati gravi** ed alcuni hanno comportato ospedalizzazione (Eudravigilance ha riportato un totale di 101 casi di chetoacidosi diabetica nei pazienti trattati con inibitori del SGLT2 per il diabete di tipo 2, fino al 19 maggio

## DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Coordinamento di Farmacovigilanza

2015). Durante l'iter della revisione, **gli operatori sanitari saranno informati per iscritto del rischio di chetoacidosi diabetica e su come gestirlo. È importante che i pazienti con diabete continuino il trattamento prescritto e non interrompano il trattamento senza prima averne parlato con un operatore sanitario.** La revisione verrà effettuata da parte del Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC), che formulerà una serie di raccomandazioni. Le raccomandazioni del PRAC saranno poi trasmesse al Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), che adotterà un parere definitivo. La fase finale della procedura di rivalutazione è l'adozione da parte della Commissione Europea di una decisione giuridicamente vincolante applicabile in tutti gli Stati membri della UE.

[Nota Informativa Importante su Kineret \(anakinra\)](#) del 9 giugno 2015.

Kineret (anakinra) è antagonista umano del recettore dell'interleuchina-1. È indicato in pazienti adulti per il trattamento dei segni e dei sintomi dell'artrite reumatoide in associazione con metotrexato con risposta inadeguata al solo metotrexato. Kineret è inoltre indicato in adulti, adolescenti, bambini e infanti di età pari o superiore agli 8 mesi con peso corporeo pari o superiore ai 10 kg per il trattamento delle Sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS). La ditta Sobi, in accordo con AIFA e le Autorità Regolatorie Europee, informa gli operatori sanitari riguardo alcuni **reclami pervenuti in merito alla presenza di materiale solido visibile sulla superficie dell'ago di siringhe preriempite di Kineret appartenenti a lotti diversi. Le siringhe e gli aghi sono stati esaminati e il materiale presente sull'ago è stato identificato come anakinra, la sostanza attiva contenuta nel medicinale Kineret. Qualora presente, il materiale solido è ben visibile sull'ago dopo la rimozione del cappuccio in gomma prima dell'iniezione.** Le analisi aggiuntive effettuate hanno indicato che la sterilità del prodotto non è compromessa. Sobi tuttavia non ha ancora identificato la causa del problema. Non sono stati segnalati eventi avversi gravi correlati ai suddetti reclami relativi a Kineret. **Il rapporto beneficio/rischio di Kineret rimane positivo.**

**Sobi e AIFA raccomandano particolare attenzione durante l'ispezione visiva delle siringhe e dell'ago prima della somministrazione; In caso di presenza di materiale solido visibile sull'ago o sulla siringa, la siringa non deve essere usata. Qualora siano riscontrate eventuali anomalie, queste andranno segnalate.**

---

### [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.

## DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Coordinamento di Farmacovigilanza

<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.

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

Cordialmente,

Dott.ssa Rossella CARLETTI  
Responsabile di Farmacovigilanza



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI FERRARA  
- EX LABORE FRUCTUS -



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

**DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE**  
**Coordinamento di Farmacovigilanza**

<b>Coordinamento di Farmacovigilanza</b>	
Azienda Ospedaliero-Universitaria Tel: 0532/237605 <a href="mailto:farmacovigilanza@ospfe.it">farmacovigilanza@ospfe.it</a>	Azienda USL Tel: 0532/235948 <a href="mailto:farmacovigilanza@ausl.fe.it">farmacovigilanza@ausl.fe.it</a>