

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE
Coordinamento di Farmacovigilanza

FARMACOVIGILANZA

Comunicato Sicurezza Farmaci – Maggio 2016



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

In questo numero:

- **Farmaci contenenti valproato:** rischi connessi all'esposizione in gravidanza;
- **KEYTRUDA (pembrolizumab):** modifica del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e del foglio Illustrativo;
- **ENAPREN (enalapril):** modifica del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto;
- **Prodotti a base di fattore VIII ricombinante:** EMA ha concluso la revisione di una meta-analisi di dati provenienti da tre studi osservazionali per valutare il rischio che si sviluppino anticorpi nei confronti di prodotti a base di fattore VIII ricombinante in pazienti con grave emofilia A (livelli di fattore VIII <1 %) precedentemente non sottoposti a terapie;
- **Raccomandazioni del PRAC per il Fosavance (acido alendronico/colecalciferolo):** modifica del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e del foglio Illustrativo;
- **Modalità di somministrazione del Nuvaring (etonogestrel/etinilestradiolo):** modifica del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e del foglio Illustrativo;
- **Medicinali a base di canagliflozin – INVOKANA (canagliflozin), VOKANAMET (canagliflozin/metformina):** rischio di amputazione a livello degli arti inferiori (soprattutto a carico delle dita del piede).

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE
Coordinamento di Farmacovigilanza

[Nota Informativa Importante sui farmaci contenenti valproato](#) del 25 maggio 2016.

L'acido valproico o valproato è un anticonvulsivante utilizzato nel trattamento dei disturbi bipolari e dell'epilessia.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in accordo con le ditte titolari di AIC richiamano l'attenzione sui **rischi connessi all'esposizione in utero del valproato** e rinnovano la richiesta di **impiegare i materiali educazionali relativi al rischio di eventi avversi della gravidanza** correlato ai farmaci contenenti valproato/acido valproico (sodio valproato, magnesio valproato, acido valproico, semisodio valproato e valpromide) e al loro uso nelle bambine, adolescenti e donne in età fertile, al fine di informare adeguatamente le pazienti, chi si prende cura di loro o i loro rappresentanti legali. A tale proposito, verranno forniti nuovi materiali educazionali aggiornati con una Carta per le Pazienti che verrà distribuita dai medici prescrittori e dai farmacisti e che saranno disponibili in una apposita sezione del sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

[Nota Informativa relativa alla modifica del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di KEYTRUDA \(pembrolizumab\)](#) del 25 maggio 2016.

KEYTRUDA (pembrolizumab) è un anticorpo monoclonale umanizzato anti PD-1 (programmed cell death-1). In monoterapia è indicato nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) nei pazienti adulti.

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha approvato l'aggiornamento dei dati di sicurezza ottenuti dallo studio P006 e come conseguenza sono stati aggiornati il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il foglio Illustrativo.

Nel paragrafo 2. – **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**, il termine:

- "soluzione"

è stato sostituito con il termine:

- "concentrato".

Nel paragrafo 4.4 — **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**, nella sezione dal titolo *Polmonite immuno-correlata*, alla frase "Nei pazienti in terapia con pembrolizumab è stata riportata polmonite", è stato aggiunto quanto di seguito riportato:

- "...compresi casi ad esito fatale.";

inoltre, è stata cancellata la seguente frase:

- "In uno studio condotto su 550 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) è stato riportato un caso di polmonite fatale.";

infine, nella sezione dal titolo *Altre reazioni avverse immuno-correlate*, è stato aggiunto quanto segue:

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Coordinamento di Farmacovigilanza

- "...sindrome di Guillain-Barre,...".

Per le modifiche relative al paragrafo **4.8 — Effetti indesiderati**, si rimanda alla lettura dell'intero paragrafo nell'RCP, in quanto è stato aggiornato in ogni sua parte.

Nel paragrafo **5.1 – Proprietà farmacodinamiche**, nella sezione Efficacia e sicurezza clinica, i dati relativi allo studio KEYNOTE-006 sono stati spostati all'inizio della sezione e le frasi di seguito riportate:

- "Outcome primari di efficacia erano la OS e la PFS; valutate in base alla IRO utilizzando i criteri RECIST, versione 1.1. La Tabella 5 riassume i principali risultati di efficacia in base ai dati derivanti da un report dei primi risultati. Le curve di Kaplan Meier sono mostrate nelle Figure 2 e 3."

sono state riscritte come segue:

- "Gli outcome primari di efficacia erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS; valutata in base alla Integrated Radiology and Oncology Assessment [IRO] review utilizzando i Response Evaluation Criteria in Solid Tumours [RECIST], versione 1.1) e la sopravvivenza globale (OS). Gli outcome secondari di efficacia erano il tasso di risposta globale (ORR) e la durata della risposta. La Tabella 3 riassume i principali risultati di efficacia nei pazienti naïve al trattamento con ipilimumab e le Figure 1 e 2 mostrano le curve di Kaplan Meier per l'OS e la PFS.";

inoltre, la **Tabella 5** e la **Figura 2** e **Figura 3**, sono state rinominate come di seguito riportato:

- "**Tabella 3**", "**Figura 1** e **Figura 2**";

e la legenda riportata in calce alla **Tabella 3** è stata modificata come segue:

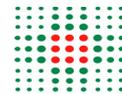
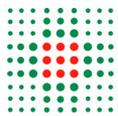
- "* Hazard ratio (pembrolizumab rispetto a ipilimumab) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato
- † In base al Log rank test stratificato
- ‡ In base ai pazienti con una migliore risposta globale come risposta completa o parziale confermata
- ND = non disponibile";

inoltre, nella sezione relativa ai dati dello studio KEYNOTE 002: studio clinico controllato in pazienti con melanoma precedentemente trattati con ipilimumab, la **Tabella 4**, è stata rinominata come segue:

- "**Tabella 5**".

Nel paragrafo **5.2 – Proprietà farmacocinetiche**, il numero dei pazienti in cui è stata studiata la farmacocinetica di pembrolizumab è stato modificato da "1.139" a:

- "1.622";



DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Coordinamento di Farmacovigilanza

inoltre, nella sezione Distribuzione, i valori "(-8,1 L; CV: 22%)", sono stati modificati come segue:

- "(-7 L; CV: 19 %);"

nella sezione Eliminazione, i valori "(CV: 41%)", " -26 giorni" e " (CV: 43%)", sono stati modificati come segue:

- ""(CV: 37%)", " -27 giorni" e " (CV: 38%)";"

infine, nella sezione Linearità/Non linearità, il valore di accumulo di pembrolizumab a livello sistemico è stato modificato da "2.1" a:

- "2.2",

ed il numero di settimane entro cui sono state raggiunte le concentrazioni prossime allo stato stazionario di pembrolizumab ed il valore della C_{min} media, sono stati modificati da "18" e "22 mcg/mL" a:

- "19" e "26 mcg/mL".

Nel paragrafo 9. – **DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**, è stato aggiunto quarto segue:

- "Data della prima autorizzazione: 17 luglio 2015"-

[Nota Informativa sulla modifica del riassunto delle Caratteristiche di ENAPREN](#) del 24 maggio 2016.

ENAPREN è indicato nel trattamento dell'ipertensione, dell'insufficienza cardiaca sintomatica e nella prevenzione dell'insufficienza cardiaca sintomatica in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica (frazione di eiezione $\leq 35\%$).

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e di conseguenza il foglio Illustrativo (FI) di ENAPREN sono stati modificati per aggiungere un riferimento specifico riguardante la **possibilità di un aumentato rischio di angioedema nei pazienti trattati con ACE inibitori in concomitanza ad un inibitore mTOR**, al fine di allinearli al Core Company Data Sheet (CCDS) in vigore.

Nel paragrafo "4.4 – **Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego**", nella sezione relativa a ipersensibilità/edema angioneurotico è stato aggiunto quanto segue:

- I pazienti che ricevono la somministrazione concomitante di un ACE inibitore e di una terapia con un inibitore di mTOR (bersaglio della rapamicina nei mammiferi) (ad es., temsirolimus, sirolimus, everolimus) possono avere un rischio aumentato di angioedema.

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Coordinamento di Farmacovigilanza

Nel paragrafo "4.5 — Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione", dopo la sezione Auroterapia, è stata aggiunta la seguente sezione:

- Inibitori del bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR)

I pazienti che assumono una terapia concomitante con un inibitore di mTOR (ad es., temsirolimus, sirolimus, everolimus) possono avere un rischio aumentato di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

[Comunicazione EMA sullo sviluppo di inibitori in pazienti affetti da emofilia A](#) del 20 maggio 2016.

Kogenate Bayer e Helixate NexGen contengono un tipo di fattore VIII, octocog alfa, che è prodotto con un metodo noto come "tecnica del DNA ricombinante". Tali medicinali sono usati per sostituire il fattore VIII che è carente nei pazienti con emofilia A, un disturbo congenito della coagulazione.

Il Comitato per la valutazione dei rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha concluso la revisione di una meta-analisi di dati provenienti da tre studi osservazionali per valutare il rischio che si sviluppino anticorpi nei confronti di prodotti a base di fattore VIII ricombinante in pazienti con grave emofilia A (livelli di fattore VIII <1 %) precedentemente non sottoposti a terapie.

Nel complesso, le evidenze attualmente disponibili non confermano che Kogenate Bayer/Helixate NexGen siano associati ad un aumentato rischio di sviluppare inibitori del fattore VIII, rispetto ad altri prodotti a base di fattore VIII ricombinante, in pazienti precedentemente non trattati.

[Nota Informativa relativa alla modifica del Riassunto delle Caratteristiche di FOSAVANCE](#) del 18 maggio 2016.

Fosavance (acido alendronico/colecalciferolo) è indicato per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale in donne che non sono in trattamento con integratori di vitamina D e sono a rischio di insufficienza di vitamina D. Fosavance riduce il rischio di fratture vertebrali e dell'anca.

Il CHMP di EMA ha autorizzato la modifica del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e di conseguenza il foglio Illustrativo di Fosavance per riportare le raccomandazioni del PRAC sull'osteonecrosi del canale uditivo esterno.

Nel paragrafo "4.4 – Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego", nella sezione "Alendronato" è stata inserita la seguente sottosezione:

- "Osteonecrosi del canale uditivo esterno"

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bisfosfonati, prevalentemente in associazione a terapie di lungo termine. Tra i possibili fattori di rischio dell'osteonecrosi del canale uditivo esterno sono inclusi l'uso di steroidi e la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezione o trauma. L'eventualità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere valutata in pazienti trattati con bisfosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio come dolore o secrezione, o infezioni croniche dell'orecchio."

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE
Coordinamento di Farmacovigilanza

Nel paragrafo "4.8 — Effetti indesiderati", nella sezione "Patologie dell'orecchio e del labirinto" della tabella è stato aggiunto quanto segue:

<i>Classificazione per sistemi e organi</i>	Frequenza	Reazioni avverse
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</i>	Molto raro	osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bifosfonati)

Nei paragrafi "4.2 Posologia e modo di somministrazione", "4.4 – Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego", "5.2 — Proprietà farmacocinetiche", il termine "danno" renale è stato sostituito con "compromissione" renale.

[Nota Informativa sulla modalità di somministrazione di Nuvaring](#) del 18 maggio 2016.

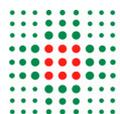
Nuvaring è contraccettivo ormonale sottoforma di anello intravaginale che rilascia lentamente estrogeni e progestinici (etonogestrel/etinilestradiolo) nell'organismo.

L'AIFA ha approvato una modifica del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e di conseguenza del Foglio Illustrativo di Nuvaring. La modifica riguarda il paragrafo 4.2 – Posologia e modo di somministrazione, nella sezione Modo di somministrazione – Come utilizzare Nuvaring, è stata aggiunta la frase di seguito riportata : **“Un’alternativa opzionale è quella di inserire l’anello utilizzando il NuvaRing Applicator che è distribuito separatamente.** Il NuvaRing Applicator potrebbe non essere disponibile in tutti i paesi.”

[Nota Informativa Importante sui medicinali a base di canagliflozin](#) del 2 maggio 2016.

Canagliflozin è un principio attivo presente in due medicinali autorizzati con procedura centralizzata, Invokana e Vokanamet (che contiene anche metformina), autorizzati rispettivamente nell'Unione Europea nel 2013 e 2014. Canagliflozin è un inibitore SGLT2. Esso agisce bloccando una proteina nei reni chiamata cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2). SGLT2 riassume glucosio dalle urine nel sangue quando il sangue viene filtrato nei reni. Bloccando l'azione del SGLT2, canagliflozin determina una maggiore escrezione di glucosio attraverso l'urina, riducendo così i livelli di glucosio nel sangue.

In uno studio clinico con canagliflozin (CANVAS – studio in corso a lungo termine sugli esiti cardiovascolari) è stata **riscontrata un'incidenza due volte superiore di casi di amputazione a livello degli arti inferiori (soprattutto a carico delle dita del piede).** Questo rischio aumentato è stato osservato indipendentemente da fattori di rischio predisponenti, sebbene il rischio assoluto era maggiore nei pazienti con precedenti amputazioni, presenza di malattia vascolare periferica o di neuropatia. Non è stata osservata una correlazione dose-risposta. Quanto osservato è attualmente oggetto di indagine e il meccanismo alla base di questi eventi non è ancora noto. Si



DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Coordinamento di Farmacovigilanza

ricorda agli operatori sanitari che, nei pazienti trattati con canagliflozin, è **importante la routinaria cura preventiva del piede, il monitoraggio dei pazienti con fattori di rischio per amputazione, l'idratazione.**

[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 Zedig, a cui contribuisce anche il Reference Centre for Education and Communication within the WHO Programme for International Drug Monitoring.

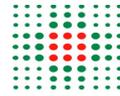
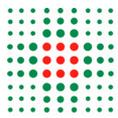
<http://www.farmacovigilanza.eu/>

Si ricorda che, con il recepimento della nuova normativa Europea (**Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015** che recepisce le direttive europee 2010/84/EU e 2012/26/UE) è stata **aggiornata la definizione di Reazione Avversa a Farmaco (ADR)**, 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.

Si precisa, inoltre, che il fallimento terapeutico è considerato reazione avversa, pertanto deve essere segnalato.

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



DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE
Coordinamento di Farmacovigilanza

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