

## FARMACOVIGILANZA

### Note Informative AIFA EMA Novembre 2011



Si parla di: Escitalopram (Ciprallex/Entact), Caelyx (doxorubicina), Busilvex/Velcade/Vidaza, Vectibix (Panitumumab), Pradaxa (dabigatran etexilato), buflomedil, piperacillina/tazobactam, domperidone, Scintimun (besilesomab).

## SINTESI DELLE PIU' RECENTI SEGNALAZIONI SULLA SICUREZZA DEI FARMACI



Facendo seguito al Comunicato Sicurezza Farmaci del mese di ottobre 2011 in cui venivano riportate raccomandazioni e informazioni d'uso relative a citalopram (Seropram® /Elopram®) si precisa quanto segue:

[Nota Informativa Importante sull'utilizzo degli antidepressivi Ciprallex® / Entact® \( Escitalopram\)](#) del 5 dicembre 2011.

Escitalopram è un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), indicato nel trattamento di episodi depressivi maggiori, nel disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia, nel disturbo d'ansia sociale (fobia sociale) e nel disturbo d'ansia generalizzato.

Tramite dati ottenuti da segnalazioni spontanee sono stati identificati casi di prolungamento del QT e di aritmie ventricolari, inclusa la Torsione di Punta.

Lundbeck Italia e Recordati, in accordo con AIFA, in seguito a studi clinici che hanno ribadito gli effetti a carico dell'intervallo QT hanno reso note alcune raccomandazioni:

- escitalopram è associato ad un prolungamento dose dipendente dell'intervallo QT;
- la dose massima di escitalopram per i pazienti anziani, di età superiore ai 65 anni, è stata ridotta a 10 mg/die;
- la dose massima di escitalopram per gli adulti con meno di 65 anni rimane di 20 mg/die;
- escitalopram è controindicato per i pazienti affetti da un noto prolungamento dell'intervallo QT o da una sindrome congenita del QT lungo;
- l'utilizzo di escitalopram è controindicato in associazione ad altri farmaci noti per prolungare l'intervallo QT;
- si raccomanda cautela con i pazienti a più alto rischio di sviluppare torsione di punta (per esempio quelli affetti da insufficienza cardiaca non compensata, recente infarto del miocardio, bradiaritmie o predisposti all'ipopotassemia o all'ipomagnesemia a causa di patologie o terapie concomitanti).

Tutte le nuove raccomandazioni verranno incluse nelle Informazioni del prodotto.

**Dipartimento Farmaceutico Interaziendale**  
**Coordinamento di Farmacovigilanza**

**[Nota Informativa Importante su Caelyx 2MG/ML flaconcino 10 ML e Caelyx 2MG/ML flaconcino 25 ML del 25 novembre 2011.](#)**

Dopo una prima nota informativa sulla carenza di Caelyx di settembre 2011, una nuova ispezione al sito produttivo effettuata nel mese di novembre 2011 ha identificato ulteriori problematiche legate alle carenze nei sistemi che garantiscono la sterilità dei prodotti. Di conseguenza, il rapporto rischio/beneficio per CAELYX® può essere considerato favorevole solo quando l'utilizzo del prodotto è indispensabile per soddisfare le necessità cliniche dei pazienti già in fase di trattamento. In accordo con le autorità regolatorie, si raccomanda di utilizzare le giacenze esistenti di CAELYX® soltanto per completare la terapia di pazienti già in trattamento e di non iniziare il trattamento di nuovi pazienti fino a nuova comunicazione. Gli operatori sanitari, inoltre, sono tenuti a segnalare tutti i casi di sepsi o di sospetta sepsi che possano essere connessi alla contaminazione di CAELYX®.

Data la decisione volontaria del produttore di sospendere temporaneamente la produzione, non è possibile stabilire una data in cui CAELYX® sarà nuovamente disponibile sul mercato. Possono essere presi in considerazione regimi alternativi non contenenti antracicline, quando i benefici sono considerati superiori ai rischi per i singoli pazienti.

**[Comunicato Stampa EMA sul ritiro precauzionale dei lotti rimanenti di Busilvex, Velcade e Vidaza del 22 novembre 2011.](#)**

EMA sta attualmente riesaminando le carenze nel sistema di assicurazione qualità (Quality Assurance) identificate durante un'ispezione finalizzata a verificare il rispetto delle norme di buona fabbricazione (GMP), con particolare riferimento alla fase di riempimento del processo in asepsi, presso il sito di produzione Ben Venue Laboratories in Ohio, USA. Il Comitato per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP), su richiesta della Commissione Europea, sta attualmente riesaminando tutti i medicinali autorizzati con procedura centralizzata prodotti presso l'impianto North Complex e, in una prima fase, ha valutato la possibilità che possa essere compromessa la qualità dei medicinali oncologici Busilvex, Caelyx, Velcade, Vidaza e del medicinale antivirale Vistide.

Come misura cautelativa, il CHMP ha concluso che il potenziale rischio di contaminazione dei lotti comporta che possano essere utilizzati solo i medicinali assolutamente essenziali al fabbisogno terapeutico dei pazienti. Dal momento che per Busilvex, Velcade e Vidaza vi sono produttori alternativi, il CHMP raccomanda il ritiro dal mercato europeo di tutti i lotti dei medicinali in oggetto prodotti presso Ben Venue, anche se ad oggi, non vi sono stati reclami o segnalazioni di eventi avversi che potrebbero indicare problemi di quality assurance. I rimanenti lotti del medicinale Vistide, proveniente da Ben Venue, potranno essere usati poiché il medicinale è sterilizzato terminalmente.

Il processo ispettivo e la revisione di tutti i medicinali autorizzati con procedura centralizzata prodotti presso lo stabilimento di Ben Venue Laboratories è ancora in atto e l'Agenzia Europea dei Medicinali invierà ulteriori aggiornamenti in merito.

## Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

### [Nota Informativa Importante su Vectibix \(Panitumumab\)](#) del 21 novembre 2011.

Vectibix è indicato come monoterapia nel trattamento di pazienti con carcinoma coloretale metastatico (mCRC) esprimenti il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) dopo fallimento di regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan, nel caso in cui i tumori presentino il gene KRAS non mutato (wild-type).

Recentemente, la Commissione Europea ha apportato modifiche alle informazioni di prodotto.

In particolare, Vectibix viene indicato nel trattamento dei pazienti con cancro coloretale metastatico (mCRC) KRAS wild-type:

- in prima linea, in combinazione con FOLFOX (fluorouracile, acido folinico, oxaliplatino);
- in seconda linea, in combinazione con FOLFIRI (fluorouracile, acido folinico, irinotecan) in pazienti che hanno ricevuto, in prima linea, chemioterapia a base di fluoropirimidine (escludendo irinotecan);
- come monoterapia dopo fallimento di regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan.

Inoltre, Vectibix in combinazione con chemioterapia a base di oxaliplatino, è controindicato nei pazienti con mCRC e KRAS mutato o con mCRC e status di KRAS non noto.

Pertanto, EMA ed AIFA, raccomandano di determinare lo status di KRAS prima del trattamento con Vectibix.

### [Comunicato Stampa Ema su Pradaxa \(dabigatran etexilato\)](#) del 18 Novembre 2011.

Il dabigatran è autorizzato per la prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio e per la prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio. Il rischio di sanguinamento con farmaci anticoagulanti è ben noto, ma il CHMP ha raccomandato ulteriori modifiche alle informazioni del medicinale in seguito a segnalazioni di casi fatali di sanguinamento avvenuti in Giappone ed ha attentamente valutato i recenti dati disponibili a livello mondiale sul rischio di sanguinamento fatale. Alla data del 6 novembre 2011 risultano registrate nella banca dati di Eudravigilance (banca dati europea delle segnalazioni di reazioni avverse a medicinali) un totale di 256 segnalazioni spontanee di sanguinamento grave con esito fatale, relative a dabigatran etexilato. A tale proposito sono state incluse le seguenti raccomandazioni nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: valutazione della funzionalità renale in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento con Pradaxa e durante il trattamento almeno una volta all'anno nei pazienti oltre 75 anni di età e nei pazienti di qualsiasi età ogni volta che si sospetta una riduzione della funzionalità renale. L'Agenzia continuerà a monitorare con estrema attenzione sia questo problema, che il profilo di sicurezza complessivo di Pradaxa ed esaminerà nuovamente tutti i case report ricevuti finora per confermare che la frequenza dei casi di sanguinamento con esito fatale non aumenti e che le informazioni del medicinale siano quelle appropriate per gestire questo rischio.

**Dipartimento Farmaceutico Interaziendale**  
**Coordinamento di Farmacovigilanza**

[Comunicato stampa dell'EMA sui medicinali a base di buflomedil](#) del 17 Novembre 2011.

Buflomedil è un agente vasoattivo usato per trattare i sintomi dell'arteriopatia periferica occlusiva (PAOD) in pazienti con PAOD di stadio II, che hanno manifestato dolore severo alla deambulazione anche per distanze relativamente brevi. Il CHMP ha concluso una rivalutazione della sicurezza e dell'efficacia del buflomedil, iniziata nel febbraio 2011 a seguito della decisione dell'autorità regolatoria francese di sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio. Il comitato ha concluso che i dati a supporto del beneficio del medicinale sono limitati e di scarsa qualità e che esiste un rischio di effetti avversi gravi neurologici e cardiaci nei pazienti che assumono buflomedil in condizioni normali di utilizzo e in particolare nei pazienti anziani e con determinate condizioni come problemi renali (comuni nel PAOD). Inoltre il CHMP ritiene che le misure di minimizzazione del rischio, quali modifiche alla confezione del medicinale, raccomandazioni sull'aggiustamento della dose per i pazienti con problemi renali e restrizioni sull'uso dei medicinali in alcuni pazienti, non siano state in grado di ridurre tali rischi a un livello accettabile. Il Comitato ha quindi raccomandato che le autorizzazioni all'immissione in commercio di tutti i medicinali a base di buflomedil siano sospese in tutti gli Stati Membri dell'Unione Europea (UE) dove sono attualmente autorizzati. I medici devono interrompere l'uso di buflomedil e considerare opzioni alternative di trattamento, compresa la gestione di malattie preesistenti che possono aumentare il rischio di PAOD, come il diabete, la pressione arteriosa elevata ed il fumo. I pazienti che usano medicinali a base di buflomedil devono prendere un appuntamento con il proprio medico quanto prima per discutere il proprio trattamento in corso.

[Nota Informativa Importante sui medicinali a base di piperacillina/tazobactam](#) del 15 Novembre 2011.

I medicinali a base di piperacillina/tazobactam sono indicati nel trattamento di infezioni delle basse vie respiratorie, vie urinarie, intra-addominali, cutanee, setticemia batterica, infezioni polimicrobiche e infezioni batteriche miste incluse quelle presumibilmente sostenute da microrganismi aerobi ed anaerobi, inoltre agiscono in modo sinergico con gli aminoglicosidi nei confronti di alcuni ceppi di *Pseudomonas aeruginosa*, soprattutto in pazienti immunodepressi. Tuttavia, i medicinali a base di piperacillina/tazobactam che non contengono nella formulazione gli eccipienti acido citrico monoidrato ed EDTA possono causare interazioni con altri medicinali, aumentando il rischio di gravi errori terapeutici. L'AIFA raccomanda di non miscelare o somministrare i medicinali in oggetto in concomitanza con qualsiasi aminoglicoside (in vitro è stata osservata la sostanziale inattivazione dell'aminoglicoside), e di non ricostituire o diluire con Ringer lattato. Per la corretta ricostituzione o co-somministrazione, è opportuno seguire attentamente la procedura descritta all'interno del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

**Dipartimento Farmaceutico Interaziendale**  
**Coordinamento di Farmacovigilanza**

**[Nota Informativa Importante sui medicinali a base di Domperidone](#)** del 14 Novembre 2011.

Domperidone è un antagonista della dopamina indicato negli adulti come terapia per il sollievo dai sintomi quali nausea, vomito, senso di ripienezza epigastrica, fastidio al tratto addominale superiore, rigurgito del contenuto gastrico e nei bambini come terapia per il sollievo dai sintomi quali nausea e vomito. Il rischio di un prolungamento del QTc e aritmie ventricolari sono rischi cardiaci noti ed inclusi nel RCP di tutti i medicinali contenenti domperidone.

Nel 2010, sono stati pubblicati in letteratura scientifica due nuovi studi epidemiologici relativi al rischio di aritmia ventricolare o di morte cardiaca improvvisa associati a domperidone, in particolare, nel caso di elevato dosaggio (>30mg/giorno) o nei pazienti di età superiore a 60 anni. Per tale motivo si raccomanda di informare i pazienti che il domperidone deve essere utilizzato alla dose minima efficace sia negli adulti che nei bambini. Gli operatori sanitari devono essere consapevoli di questi rischi e devono avere particolare cautela nel trattamento di pazienti che presentano un prolungamento degli intervalli di conduzione cardiaca e in particolare dell'intervallo QTc, in pazienti con alterazioni significative degli elettroliti o che hanno malattie cardiache pregresse come l'insufficienza cardiaca congestizia. Il RCP dei medicinali contenenti domperidone sarà aggiornato con l'inserimento di questi dati.

**[Nota Informativa Importante su Scintimun \(besilesomab\)](#)** del 10 Novembre 2011.

Il besilesomab è un'immunoglobulina murina che si lega specificamente con l'NCA-95, un epitopo espresso sulla membrana cellulare dei granulociti e dei precursori dei granulociti. Il besilesomab cross-reagisce con i tumori che esprimono l'antigene carcino-embrionico (CEA). A questo farmaco sono state associate reazioni di ipersensibilità che vanno dalle reazioni allergiche più lievi a quelle anafilattiche, ipotensione acuta caratterizzata da lieve diminuzione della pressione sistolica e/o diastolica nel giro di qualche minuto dalla somministrazione e potenziali rischi di generazione di anticorpi umani antimurini (HAMA). Quest' ultima condizione si verifica con una prevalenza del 14% in seguito a una prima somministrazione di Scintimun rispetto al 3% nella popolazione generale non esposta. I pazienti che ricevono Scintimun possono sviluppare reazioni di ipersensibilità di tipo III nel giro di qualche giorno fino a qualche settimana dopo l'iniezione; tali reazioni possono manifestarsi sotto forma di febbre, artralgia, linfadenopatia, rash cutanei, eventualmente preceduti da prurito, dolore o gonfiore nel punto di iniezione. E' necessario quindi che prima della somministrazione di Scintimun, tutti i pazienti siano sottoposti ad un test HAMA. Un esito positivo del test costituisce una controindicazione alla somministrazione. I pazienti devono essere informati di rivolgersi immediatamente al proprio medico nel caso in cui sviluppino tali segni e sintomi dopo l'iniezione.

Nel seguente link [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/dhpc\\_scintimun.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/dhpc_scintimun.pdf) è acclusa una scheda da consegnare ai pazienti prima che lascino la struttura di medicina nucleare. La scheda del paziente ha lo scopo di aiutare il medico nel fornire al paziente le informazioni riguardo alle potenziali reazioni avverse che possono manifestarsi parecchi giorni dopo l'iniezione di Scintimun. Qualora il paziente riferisca una qualsiasi reazione avversa, il medico deve

**Dipartimento Farmaceutico Interaziendale**  
**Coordinamento di Farmacovigilanza**

comunicare tale reazione al Responsabile di Farmacovigilanza secondo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di farmacovigilanza.

**[Elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo \(aggiornamento n° 15-Agosto 2011\)](#)**

Per i farmaci riportati nell'elenco e per i vaccini, AIFA richiede che vengano segnalate tutte le sospette reazioni avverse.

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-disicurezza>**

Si ricorda che i Professionisti Sanitari (medici, dentisti, farmacisti, infermieri, fisioterapisti, tecnici di radiologia ecc.) devono segnalare:

- \* tutte le sospette reazioni avverse nel caso dei vaccini e dei farmaci di nuova commercializzazione (Monitoraggio intensivo);
- \* le sospette reazioni avverse gravi ed inattese per gli altri 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 rispettive Aziende.

Cordialmente,

Il Responsabile Farmacovigilanza  
Azienda Ospedaliera  
Dott.ssa Rossella Carletti  
Tel: 0532/237605  
[r.carletti@ospfe.it](mailto:r.carletti@ospfe.it)

Il Responsabile Farmacovigilanza  
Azienda USL  
Dott.ssa Angela Benini  
Tel: 0532/235948  
[angela.benini@ausl.fe.it](mailto:angela.benini@ausl.fe.it)