

FARMACOVIGILANZA

Comunicato Sicurezza Farmaci agosto 2013



In questo numero:

Ondansetron, Granulokine (filgrastim)/Neulasta (pegfilgrastim), Citarabina Hospira, Ketoconazolo, Vectibix (panitumumab), Clopidogrel.

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

[Nota Informativa Importante su Ondansetron](#) del 30 agosto 2013.

L'ondansetron è un antagonista altamente selettivo dei recettori 5HT₃.

Il meccanismo d'azione, nel controllo della nausea e del vomito, non è ancora del tutto conosciuto. L'efficacia dell'ondansetron nel controllare la nausea ed il vomito indotti dalla chemioterapia citotossica e dalla radioterapia, è probabilmente dovuta alla sua azione antagonista della serotonina sui recettori 5HT₃ dei neuroni localizzati sia a livello del Sistema Nervoso Centrale che Periferico.

Già nell'agosto 2012 era stata inviata una nota di AIFA che definiva una nuova dose massima per singola somministrazione endovenosa di ondansetron in pazienti adulti.

La revisione delle linee guida per la somministrazione ripetuta e per l'uso in pazienti anziani, ha permesso di stabilire **nuovi dosaggi**, così dettagliati:

Pazienti anziani di età uguale o superiore a 75 anni:

- Una singola dose di ondansetron per via endovenosa somministrato per la prevenzione della nausea e vomito indotti da chemioterapia (CINV) non deve superare **8 mg** (tramite infusione della durata minima di 15 minuti).

Pazienti adulti di età inferiore ai 75 anni:

- Una singola dose di ondansetron per via endovenosa somministrato per la prevenzione della CINV in adulti (di età inferiore ai 75 anni), non deve superare i **16 mg** (tramite infusione della durata minima di 15 minuti).

Somministrazione ripetuta in tutti i pazienti adulti (inclusi gli anziani):

- La ripetizione delle dosi di ondansetron per via endovenosa deve essere effettuata ad intervalli non inferiori a 4 ore.

Diluizione e somministrazione in pazienti anziani di età uguale o superiore a 65 anni:

- Tutte le dosi per via endovenosa devono essere diluite in 50-100ml di soluzione salina o di altro liquido compatibile ed infuse nell'arco di almeno 15 minuti.

Ondansetron causa un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo elettrocardiografico QT-corretto (QTc), che può portare a torsioni di punta. Pertanto per l'uso di ondansetron per via endovenosa si applicano le nuove restrizioni di dosaggio.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

Ulteriori informazioni sugli aspetti di sicurezza

Ondansetron deve essere evitato nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo e somministrato con cautela a pazienti con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT o aritmie cardiache, quali alterazioni elettrolitiche, insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmie, uso di altri farmaci che prolungano l'intervallo QT (compresi i farmaci citotossici), o che possano portare ad alterazioni elettrolitiche, uso di farmaci che riducono la frequenza cardiaca. L'ipopotassiemia e ipomagnesiemia devono essere corrette prima della somministrazione di ondansetron. Non ci sono modifiche al dosaggio raccomandato per via orale e rettale per CINV in pazienti adulti e anziani, al dosaggio raccomandato per via endovenosa e per via orale per la prevenzione e il trattamento della nausea e vomito post-operatori (PONV) in pazienti adulti e anziani e al dosaggio raccomandato per via endovenosa o per via orale per qualsiasi indicazione nella popolazione pediatrica.

[Nota Informativa Importante su Granulokine \(Filgrastim\) e Neulasta \(Pegfilgrastim\)](#) del 26 agosto 2013.

Filgrastim e Pegfilgrastim sono fattori di crescita mieloidi, cioè glicoproteine che stimolano la proliferazione e la differenziazione di una o più linee mieloidi, potenziando anche la funzione dei granulociti e dei monociti maturi.

La ditta produttrice Amgen, in accordo con l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA), informa sull'evento avverso "sindrome da aumentata permeabilità capillare (CLS)" in associazione con filgrastim e pegfilgrastim.

In sintesi, si precisa che

- La CLS è stata riportata in pazienti che ricevono filgrastim inclusi pazienti sottoposti a chemioterapia e in un donatore sano sottoposto a mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico.
- La CLS è stata riportata in pazienti che ricevono pegfilgrastim sottoposti a chemioterapia.
- Gli episodi variano in severità e frequenza e possono essere fatali. La CLS è caratterizzata da ipotensione, ipoalbuminemia, edema ed emoconcentrazione.
- Gli operatori sanitari devono monitorare strettamente i sintomi della CLS in pazienti e donatori sani che ricevono filgrastim o pegfilgrastim. Se si presentano i sintomi, deve essere somministrato immediatamente il trattamento sintomatico standard (questo può comprendere la terapia intensiva).
- I pazienti e i donatori sani devono essere avvisati di contattare immediatamente il proprio medico se sviluppano i sintomi (spesso con rapida insorgenza) quali tumefazione generalizzata del corpo, gonfiore (che potrebbe essere associato ad un passaggio dei liquidi meno frequente), difficoltà a respirare, gonfiore addominale e stanchezza.
- I benefici di filgrastim e pegfilgrastim continuano a superare i rischi nelle indicazioni approvate.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza

[Nota Informativa Importante su Citarabina](#) del 20 agosto 2013.

Citarabina (Ara-C) è un antimetabolita utilizzato nella leucemia mieloide cronica. Il meccanismo d'azione consiste nell'inibizione della rotazione della base pirimidinica attorno al legame nucleotidico e nell'interferenza con l'appaiamento delle basi. Una volta penetrata nella cellula, la molecola viene convertita nella forma attiva, il 5'-monofosfato ribonucleotide.

Si precisa che la preparazione di citarabina da 100mg/ml è una soluzione soprassatura che potrebbe formare cristalli se esposta alle basse temperature.

La modalità di conservazione autorizzata del medicinale, come riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto al paragrafo 6.4, è la seguente:

Conservare al di sotto di 25°C al riparo dalla luce.

Prima dell'uso è consigliabile ispezionare visivamente i flaconi contenenti il medicinale: qualora fossero presenti cristalli non ridispersibili dopo agitazione, il medicinale **NON** deve essere utilizzato.

[Nota Informativa Importante sul ketoconazolo per via orale](#) del 20 agosto 2013.

Ketoconazolo è un farmaco antifungino ad ampio spettro per il trattamento orale delle micosi superficiali e sistemiche.

A seguito di una revisione a livello europeo sul rischio di epatotossicità associata al ketoconazolo come trattamento antifungino, AIFA ed EMA raccomandano la sospensione dell'autorizzazione alla commercializzazione per i medicinali a base di ketoconazolo nell'Unione Europea.

Il rischio potenziale di epatotossicità è un effetto di classe degli antifungini azolici, tuttavia l'incidenza e la gravità di epatotossicità è maggiore con ketoconazolo rispetto agli altri agenti antifungini.

Il provvedimento di sospensione riguarda i medicinali a base di ketoconazolo 200 mg compresse (non più in vendita in Italia per uso orale), mentre le formulazioni topiche (crema, shampoo e ovuli) potranno ancora essere usate, come attualmente approvate, poiché il quantitativo di ketoconazolo assorbito attraverso l'organismo con queste formulazioni è molto basso.

Nessun nuovo paziente deve iniziare la terapia con ketoconazolo orale per il trattamento di infezioni fungine e quelli che sono attualmente sotto terapia devono contattare il medico e considerare una terapia alternativa appropriata.

[Nota Informativa Importante su Vectibix \(panitumumab\)](#) del 14 agosto 2013.

Vectibix è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con cancro coloretale metastatico (mCRC) KRAS wild-type:

- in prima linea in combinazione con FOLFOX.
- in seconda linea in combinazione con FOLFIRI 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.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

Le agenzie regolatorie AIFA ed EMA raccomandano l'importanza di determinare lo status mutazionale wild-type di RAS (esoni 2, 3 e 4 di KRAS e NRAS) prima del trattamento con Vectibix (panitumumab).

Lo status mutazionale di RAS deve essere determinato da un laboratorio con adeguata esperienza che utilizzi un metodo validato.

La controindicazione di Vectibix in combinazione con chemioterapia contenente oxaliplatino ora include tutti i pazienti con status di RAS mutato o con status di RAS non noto.

In pazienti con mutazioni RAS oltre che in KRAS esone 2 che hanno ricevuto Vectibix in combinazione con chemioterapia FOLFOX rispetto al solo FOLFOX sono state dimostrate una sopravvivenza libera da progressione (PFS) e una sopravvivenza globale (OS) inferiori.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) è stato aggiornato al fine di contenere tali informazioni.

[Nota Informativa Importante sull'associazione fra clopidogrel ed emofilia acquisita](#) del 5 agosto 2013.

Clopidogrel è un farmaco antiaggregante piastrinico, indicato per la prevenzione di eventi di origine aterotrombotica nell'infarto miocardio, nell'ictus ischemico, nell'arteriopatia periferica comprovata, nelle sindromi coronariche acute quali attacchi di cuore o ictus, compreso l'infarto miocardio.

E' stato riportato un limitato numero di casi di emofilia acquisita durante il trattamento con clopidogrel in individui senza precedente storia di disturbi dell'emostasi.

L'emofilia acquisita di tipo A è una patologia rara, caratterizzata dall'insorgenza di manifestazioni emorragiche e da alterazioni dei test della coagulazione in soggetti senza precedenti personali o familiari di patologia coagulativa.

Si tratta di una condizione autoimmune poiché la presenza di autoanticorpi diretti specificatamente contro un fattore della coagulazione determina un'interferenza nella funzione coagulativa, portando all'anomalia di laboratorio e alle manifestazioni emorragiche. Nella grande maggioranza dei casi vengono prodotti autoanticorpi diretti contro il fattore VIII (FVIII), per cui si rileva un prolungamento del Tempo di Tromboplastina Parziale attivata (aPTT) ed una carenza di FVIII.

L'emofilia acquisita è una condizione rara, con un'incidenza riportata intorno ad 1-4 casi per milione/anno.

Morbilità e mortalità sono elevate a causa dell'età spesso avanzata dei pazienti, delle concomitanti patologie e dell'effetto emorragico e tossico della terapia immunosoppressiva.

Sin dalla prima commercializzazione del medicinale sono stati segnalati a Sanofi o pubblicati in letteratura 11 casi di emofilia acquisita di tipo A e 1 caso di emofilia acquisita di tipo B associati al trattamento con clopidogrel. I pazienti coinvolti avevano un'età compresa tra i 65 e gli 81 anni e il momento dell'insorgenza della reazione (quando riportato) era compreso tra pochi giorni e 4 mesi dall'inizio del trattamento.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

Dato il numero molto limitato delle segnalazioni di emofilia acquisita in un contesto di impiego molto ampio (oltre 153 milioni di pazienti nel mondo), il rapporto rischio/beneficio di clopidogrel per le indicazioni terapeutiche approvate è considerato immutato.

Tuttavia l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA) e l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) raccomandano:

- una tempestiva diagnosi di emofilia acquisita allo scopo di minimizzare il tempo di esposizione del paziente a rischio di sanguinamento ed evitare sanguinamenti maggiori;
- di prendere in considerazione l'ipotesi di emofilia acquisita in caso di isolato prolungamento del aPTT con o senza emorragia in atto;
- la sospensione del trattamento con clopidogrel in caso di emofilia acquisita confermata.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) è stato aggiornato al fine di contenere tali informazioni.

[Segnali di Farmacovigilanza AIFA secondo semestre 2012](#)

Nella [sezione](#) dedicata alla sicurezza dei farmaci del sito dell'AIFA, sono stati pubblicati i segnali di farmacovigilanza relativi al secondo semestre dell'anno 2012.

[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/pil-lole-di-sicurezza>

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, 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 inoltrato.

Le segnalazioni vanno inviate al Responsabile di Farmacovigilanza delle rispettive Aziende Sanitarie.

Cordialmente,

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

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