

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE
Coordinamento di Farmacovigilanza

FARMACOVIGILANZA

Comunicato Sicurezza Farmaci – Agosto 2015



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

In questo numero:

- **Quetiapina Mylan:** rischio di sintomi extrapiramidali, sonnolenza, alterazione dei parametri metabolici (cambiamenti lipidici, iperglicemia e diabete mellito) e aumento di peso;
- **Epirubicina cloridrato (Farmorubicina):** istruzioni per la preparazione al fine di evitare potenziali errori di dosaggio;
- **Denosumab (XGEVA)** e rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella: nuova controindicazione e introduzione della scheda promemoria per il paziente per ridurre il rischio.

Nota Informativa Importante su quetiapina Mylan del 26 agosto 2015.

La quetiapina è un farmaco antipsicotico utilizzato per il trattamento e la gestione della schizofrenia, degli episodi maniacali e depressivi da disturbo bipolare e dell'aggressività, ed esplica la sua azione attraverso il blocco selettivo dei recettori serotoninergici cerebrali 5-HT₂ e dopaminergici D₁/D₂. Inoltre, sia la quetiapina che il suo metabolita attivo, norquetiapina, sono in grado di antagonizzare i recettori adrenergici alfa 1 e, in misura inferiore, i recettori istaminergici H₁ ed adrenergici alfa 2.

L'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) e l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) in accordo con Mylan S.p.A. hanno avviato, nell'ambito del Piano di Gestione del Rischio approvato a livello europeo, una revisione del profilo di sicurezza della quetiapina che ha riguardato principalmente l'insorgenza di sintomi extrapiramidali, sonnolenza e alterazione dei parametri metabolici con aumento di peso.

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE
Coordinamento di Farmacovigilanza

Alla luce delle informazioni presenti in letteratura e dall'esperienza post-marketing, le seguenti **importanti informazioni sulla sicurezza sono state inserite nel Piano di Gestione dei Rischi della quetiapina:**

- **il dosaggio appropriato per il trattamento di episodi depressivi maggiori associati al disturbo bipolare è di 300 mg al giorno (dose raggiunta il 4° giorno di trattamento);**

Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4
50 mg	100 mg	200 mg	300 mg

Tuttavia, se clinicamente giustificato il dosaggio può essere aumentato a 600 mg al giorno;

- **la quetiapina deve essere somministrata una volta al giorno, alla sera prima di coricarsi, per ridurre la probabilità di sonnolenza diurna;**

- **nei pazienti adulti trattati per episodi depressivi maggiori associati al disturbo bipolare, la quetiapina è stata associata a un aumento dell'incidenza di sintomi extrapiramidali rispetto al placebo;**

- **i parametri metabolici e l'aumento di peso devono essere adeguatamente monitorati e gestiti durante il trattamento con quetiapina per tutte le indicazioni;**

- **nei pazienti trattati con quetiapina è stato segnalato un aumento del peso corporeo; i pazienti devono essere monitorati e gestiti in maniera clinicamente appropriata in conformità alle linee guida sull'uso dei farmaci antipsicotici;**

- **sono stati riportati raramente iperglicemia e/o sviluppo o aggravamento di un diabete occasionalmente associato a chetoacidosi o coma, inclusi alcuni casi ad esito fatale. In alcuni casi, un precedente aumento del peso corporeo poteva rappresentare un fattore predisponente. Pertanto è consigliabile un appropriato monitoraggio clinico in base alle linee-guida utilizzate per l'utilizzo dei farmaci antipsicotici;**

- **negli studi clinici con quetiapina sono stati osservati aumenti dei trigliceridi e del colesterolo LDL o totale e una riduzione del colesterolo HDL. L'aumento dei lipidi deve essere gestito in modo clinicamente appropriato;**

- **a causa delle possibili variazioni di peso corporeo, iperglicemia e iperlipidemia osservate negli studi clinici, i pazienti possono mostrare un peggioramento del profilo di rischio metabolico che deve essere gestito in modo appropriato.**

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Coordinamento di Farmacovigilanza

[Nota Informativa Importante su epirubicina cloridrato](#) del 7 agosto 2015.

L'epirubicina è un farmaco citotossico appartenente alla famiglia delle Antracicline che si è mostrato attivo su un ampio spettro di malattie neoplastiche: carcinoma della mammella, linfomi maligni, sarcomi delle parti molli, carcinoma gastrico, carcinoma del fegato, del pancreas, del sigma e del retto, carcinoma del distretto cervico-facciale, carcinoma polmonare, carcinoma ovarico, leucemia.

AIFA ed EMA comunicano agli operatori sanitari **importanti informazioni di sicurezza relative alle istruzioni per la preparazione dell'epirubicina cloridrato (sia la polvere per soluzione per infusione, sia la soluzione per infusione) al fine di evitare potenziali errori di dosaggio.**

– Nel paragrafo 2 “composizione qualitativa e quantitativa” del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) viene indicato il nome del principio attivo come “epirubicina cloridrato”, nella restante parte dei paragrafi dell’RCP per semplicità di lettura si riporta il principio attivo come “epirubicina”. Per tale motivo, può accadere che gli operatori sanitari impegnati nella preparazione della soluzione, effettuino il calcolo delle quantità di principio attivo considerando la base libera piuttosto che la forma salificata dell’epirubicina.

– Per prevenire il rischio di errori di calcolo del dosaggio del prodotto, l'Azienda titolare di AIC sottolinea che **in tutte le sezioni dell’RCP della Farmorubicina, ove il prodotto è indicato con il solo termine “epirubicina”, esso deve essere inteso come abbreviazione di “epirubicina cloridrato”;** pertanto **il calcolo deve essere sempre riferito alla forma salificata del prodotto.**

– **Un calcolo erroneo, effettuato considerando la base libera dell’epirubicina cloridrato, porta ad un sovradosaggio del 7%. Un sovradosaggio di epirubicina può provocare una grave mielosoppressione (principalmente leucopenia e trombocitopenia), effetti tossici gastrointestinali (principalmente mucosite) e complicanze cardiache acute.**

Ad oggi non risultano segnalazioni di casi indicativi di errore nel dosaggio, tuttavia l'azienda produttrice intende **aggiornare il testo degli stampati indicando per intero il nome del prodotto in ogni sua sezione, al fine di ridurre al minimo il rischio di potenziali errori di dosaggio.**

[Nota Informativa Importante su denosumab \(Xgeva\)](#) del 3 agosto 2015.

Denosumab è un anticorpo monoclonale capace di ridurre il numero e la funzione degli osteoclasti, con conseguente diminuzione del riassorbimento osseo e della distruzione ossea indotta dal cancro.

E' indicato per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici all'osso) negli adulti con metastasi ossee da tumori solidi e per il trattamento di adulti e adolescenti scheletricamente maturi con tumore a cellule giganti dell'osso non resecabile o per i quali la resezione chirurgica potrebbe provocare grave morbilità.

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Coordinamento di Farmacovigilanza

Tra gli eventi avversi associati al trattamento con denosumab figura **l'osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ)**. Tale evento è riportato comunemente (fino a 1 soggetto su 10) nei pazienti che stanno ricevendo iniezioni di Denosumab per condizioni correlate al tumore.

Recentemente AIFA ed EMA hanno avviato una revisione sull'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio riguardo lo sviluppo di ONJ durante la terapia con bisfosfonati e denosumab. In base ai risultati ottenuti le Agenzie regolatorie hanno emesso ulteriori controindicazioni, avvertenze e precauzioni. Di seguito vengono riportate le nuove misure:

- **XGEVA è ora controindicato in pazienti con lesioni non guarite da chirurgia dentale o orale;**
- Una **scheda per il paziente** è stata introdotta al fine di **umentare la consapevolezza dei pazienti riguardo i rischi dell'ONJ e le precauzioni necessarie per ridurre questo rischio.**
- Ai pazienti trattati con XGEVA deve essere consegnata la scheda promemoria (http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Patient_Reminder_Card_It.pdf) con informazioni sull'ONJ, così come il foglio illustrativo.

E' importante cercare di prevenire lo sviluppo di ONJ, in quanto è una condizione dolorosa che può risultare difficile da trattare e può verificarsi anche dopo l'interruzione del trattamento.

Durante il trattamento con Denosumab il paziente deve mantenere una buona igiene orale e sottoporsi a periodici controlli odontoiatrici, inoltre è bene che il paziente informi il medico se ha in previsione interventi di chirurgia dentale (es: estrazioni dentarie).

I principali segni di ONJ comprendono indolenzimento dei denti, dolore o gonfiore, mancata guarigione di piaghe della bocca, presenza di secrezioni; i pazienti che iniziano un trattamento con Denosumab devono essere ben informati al fine di riconoscere tempestivamente questi segni, indicatori di probabile sviluppo di ONJ.

Si raccomanda una **visita odontoiatrica** con profilassi dentale **prima del trattamento con XGEVA.**

La gestione dei pazienti che sviluppano l'ONJ deve essere effettuata in stretta collaborazione tra il medico curante e un dentista o un chirurgo maxillo-facciale con esperienza nel trattamento dell'ONJ.

[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

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE
Coordinamento di Farmacovigilanza

Coordinamento di Farmacovigilanza	
Azienda Ospedaliero-Universitaria Tel: 0532/237605 farmacovigilanza@ospfe.it	Azienda USL Tel: 0532/235948 farmacovigilanza@ausl.fe.it