

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza

FARMACOVIGILANZA

Comunicato Sicurezza Farmaci – Marzo 2015



In questo numero: medicinali a base di bifosfonati, medicinali contenenti idrossizina, Xofigo (radio-223 dicloruro), medicinali a base di codeina nei bambini.

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

[Comunicazione EMA sui medicinali a base di bifosfonati](#) del 27 marzo 2015 e [Comunicazione EMA sui medicinali a base di bifosfonati](#) del 13 marzo 2015.

Aclasta (acido zoledronico) è un medicinale usato per il trattamento dell'osteoporosi e della perdita di tessuto osseo nelle donne in post-menopausa e negli uomini. E' anche usato per trattare il morbo di Paget osseo negli adulti (una malattia in cui il normale processo di crescita ossea è alterato). Si tratta di un **medicinale con rischio noto di provocare osteonecrosi della mandibola/mascella**. L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha concluso che **tale rischio risulta essere molto basso, tuttavia**, nel corso di una revisione periodica di Aclasta, **ha pianificato una serie di misure per ridurre al minimo tale rischio**, tra cui un aggiornamento delle informazioni del prodotto e l'introduzione di una carta di promemoria per il paziente.

In particolare il *paziente* è tenuto ad informare gli operatori sanitari in caso di qualsiasi problema alla bocca o ai denti, se non si sottopone regolarmente a cure odontoiatriche, se è un fumatore, se ha il cancro, se è stato trattato in precedenza con un bisfosfonato o sta assumendo corticosteroidi. Inoltre, è necessario mantenere una buona igiene orale e rivolgersi immediatamente al medico o al dentista se si verificano problemi alla bocca o ai denti.

Agli *operatori sanitari* invece viene raccomandato di ritardare l'inizio della terapia in pazienti con lesioni dei tessuti molli della bocca che possono richiedere procedure odontoiatriche, di assicurarsi che i pazienti con fattori di rischio concomitanti abbiano una valutazione del rischio/beneficio prima di iniziare il trattamento, di invitare i pazienti a mantenere una buona igiene orale e a sottoporsi a controlli odontoiatrici periodici. Infine, qualora il paziente contraiga l'osteonecrosi della mandibola/mascella, è opportuno considerare, ove possibile, l'interruzione temporanea del trattamento fino a completa risoluzione della condizione e fino a quando i fattori

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

di rischio non si sono attenuati. L'EMA sta pianificando misure simili per altri bifosfonati per via endovenosa e denosumab, utilizzati per l'osteoporosi o per prevenire le complicanze ossee di tumori, in quanto anche questi sono associati a un rischio di osteonecrosi della mascella/mandibola.

[Comunicazione EMA sui medicinali contenenti idrossizina](#) del 27 marzo 2015.

I medicinali contenenti l'antistaminico idrossizina sono disponibili nella maggior parte dei paesi dell'Unione Europea ed hanno indicazioni variabili da paese a paese e possono includere l'utilizzo nei disturbi d'ansia, il sollievo dal prurito, la premedicazione prima di un intervento chirurgico e i trattamenti dei disturbi del sonno. Si tratta nella maggior parte dei casi di prodotti medicinali utilizzati per via orale, o talvolta iniettabili, e includono diversi nomi commerciali tra cui Atarax®.

L'idrossizina può bloccare alcuni canali ionici cardiaci con conseguente rischio di prolungamento dell'intervallo QT ed eventi cardiaci aritmici. Questo rischio è stato confermato da dati clinici e di post-marketing: nella maggior parte dei casi erano presenti altri fattori di rischio. Nell'aprile 2014 il Comitato di Valutazione del Rischio per la Farmacovigilanza (PRAC) ha avviato una **revisione dei medicinali contenenti idrossizina e con il presente comunicato EMA ha emesso una serie di raccomandazioni per ridurre tale rischio.** In particolare, viene riportato che:

- negli *adulti* la **dose massima deve essere di 100 mg al giorno complessivi;**
- nell'*anziano*, la **dose massima giornaliera deve essere di 50 mg;**
- nei *bambini* fino a 40 kg di peso la **dose massima giornaliera deve essere di 2 mg/kg/die.**

L'utilizzo dell'idrossizina è controindicato in pazienti con accertato prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito o con fattori di rischio noti per prolungamento dell'intervallo QT come patologie cardiovascolari, squilibri elettrolitici, storia familiare di morte improvvisa cardiaca, bradicardia significativa o utilizzo concomitante di farmaci noti per prolungare l'intervallo QT e/o indurre torsione di punta.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei medicinali contenenti idrossizina verrà aggiornato per contenere le raccomandazioni sopra riportate.

[Nota Informativa Importante su Xofigo® \(radio-223 dicloruro\)](#) del 19 marzo 2015.

Il principio attivo di Xofigo® è il radio-223, un radioisotopo che emette particelle alfa. L'attività del radio-223 può essere misurata tramite un appropriato calibratore, tarato a sua volta con il materiale di riferimento radio-223 tracciabile dell'Istituto Nazionale di Standard e Tecnologie (NIST). L'attività è definita dal numero di decadimenti nucleari per secondo, il Becquerel.

Tale **materiale di riferimento** è stato **rivalutato dall'Istituto Nazionale di Standard e Tecnologie dopo la scoperta di una discrepanza nello standard di circa il 10% tra i valori ottenuti utilizzando il nuovo standard e quelli della precedente standardizzazione primaria pubblicata nel 2010.**

A seguito di questa rivalutazione, il valore della concentrazione di radioattività (in Bq/mL) contenuta nelle fiale di Xofigo® e, conseguentemente, la dose al paziente in Bq/kg di peso

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

corporeo aumenteranno approssimativamente del 10%. Tuttavia, non ci dovrebbe essere alcun impatto sulla sicurezza o sull'efficacia di Xofigo® a causa di questo cambiamento.

L'attuale materiale di riferimento (MR tracciabile NIST 2010), ottenuto sulla base dello standard 2010, deve continuare ad essere utilizzato per la calibrazione dei calibratori di dose fino a successiva comunicazione.

Prima della fine del 2015, tuttavia, un ulteriore set di parametri per la standardizzazione rivista del radio-223 dovrà essere aggiunto ai calibratori di dose: a questo proposito, la ditta Bayer informerà direttamente i principali operatori sanitari coinvolti nella somministrazione di Xofigo® e gli sperimentatori clinici per fornire dettagli sulle misure da adottare a fronte di queste modifiche.

Comunicazione EMA sui medicinali a base di codeina del 13 marzo 2015.

La codeina è un medicinale oppioide ampiamente utilizzato per alleviare il dolore e per il trattamento della tosse e del raffreddore negli adulti e nei bambini. Nell'Unione Europea, i medicinali contenenti codeina sono dispensati al pubblico con prescrizione medica o sono disponibili come prodotti da banco. Inoltre, la codeina è commercializzata in medicinali nei quali è l'unico principio attivo o in medicinali nei quali è associata ad altri principi attivi come aspirina o paracetamolo.

Nel mese di aprile 2014 **l'EMA ha avviato una rivalutazione dei medicinali contenenti codeina utilizzati per tosse e raffreddore in età pediatrica** (sotto i 18 anni).

Nell'organismo la codeina viene convertita in morfina dall'enzima CYP2D6. Alcuni pazienti sono "CYP2D6-metabolizzatori ultra-rapidi" ovvero trasformano la codeina in morfina ad una velocità più alta del normale, con conseguenti livelli di morfina nel sangue superiore ai livelli normali; alti livelli di morfina possono causare effetti tossici, quali difficoltà respiratorie.

Il PRAC ha ritenuto che, anche se gli effetti indesiderati indotti dalla morfina possono verificarsi nei pazienti di tutte le età, il modo in cui la codeina viene convertita in morfina nei bambini al di sotto i 12 anni di età è variabile ed imprevedibile, rendendo particolarmente a rischio di effetti indesiderati questa popolazione. Pertanto, il Comitato di Valutazione del Rischio per la Farmacovigilanza (PRAC) ha emesso le seguenti **raccomandazioni**:

- **La codeina deve essere controindicata nei bambini al di sotto dei 12 anni di età.** Questo significa che **non deve essere utilizzata in questo gruppo di pazienti.**
- **L'uso della codeina per la tosse e il raffreddore non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti tra i 12 e i 18 anni di età che hanno problemi respiratori.**
- **Tutti i medicinali contenenti codeina in forma farmaceutica liquida devono essere resi disponibili in contenitori con chiusura "a prova di bambino" per evitare l'ingestione accidentale.**
- **La codeina non deve essere somministrata a persone per le quali è già noto che convertano la codeina in morfina ad una velocità maggiore rispetto al normale ("metabolizzatori ultra-rapidi").**
- **La codeina non deve essere somministrata a madri che allattano al seno.**

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

Le restrizioni ora raccomandate dal PRAC per l'uso della codeina per la tosse e il raffreddore sono in gran parte allineate con le precedenti raccomandazioni per l'uso della codeina quando è utilizzata per alleviare il dolore e saranno ora trasmesse al CMDh, che adotterà una posizione finale.

[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 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

**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