

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza

FARMACOVIGILANZA

Comunicato Sicurezza Farmaci – Marzo 2014



In questo numero: Sprycel (dasatinib), Granocyte e Myelostim (lenograstim), medicinali contenenti diacereina, Eriedge (vismodegib), Protelos/Osseor, medicinali a base di domperidone, zolpidem, Imnovid (pomalidomide).

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

Modifica del Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto della Specialità Medicinale Sprycel (dasatinib) del 25 marzo 2014.

Sprycel (dasatinib) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide (LMC), in fase cronica, accelerata o in fase blastica con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia comprendente imatinib mesilato. Inoltre è indicato per il trattamento di adulti affetti da leucemia linfoblastica acuta (LLA) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) ed LCM in fase blastica linfoide con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia.

La ditta titolare di AIC informa che **sono state apportate delle modifiche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)**. In particolare:

Paragrafo 4.6: in grassetto informazioni aggiunte e/o modificate

“Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere avvertite di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento.

Gravidanza

Sulla base dei dati sull'uomo, si ritiene che dasatinib possa causare malformazioni congenite inclusi difetti del tubo neurale ed effetti farmacologici tossici sul feto quando somministrato durante la gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

SPRYCEL non deve essere usato durante la gravidanza, **a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con dasatinib**. Se SPRYCEL è usato durante la gravidanza, la paziente deve essere informata del rischio potenziale per il feto”.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

[Nota Informativa Importante su Lenograstim \(Granocyte e Myelostim\)](#) del 24 marzo 2014.

Lenograstim è un fattore di crescita mieloide, ossia una glicoproteina che stimola la proliferazione e la differenziazione di una o più linee mieloidi, potenziando anche la funzione dei granulociti e dei monociti maturi.

La ditta produttrice Italfarmaco S.p.A., in accordo con l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA), informa che lenograstim è associato al rischio di "**sindrome da perdita capillare**" (CLS) in pazienti con cancro e in donatori sani.

In sintesi, si precisa quanto segue:

- La CLS è stata riportata, nell'ambito della sorveglianza post-marketing, in pazienti che ricevevano lenograstim o altri G-CSF, inclusi pazienti sottoposti a chemioterapia e un donatore sano sottoposto a mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico.
- Gli episodi di CLS sono di severità e frequenza variabili, e possono essere fatali. La CLS si manifesta con ipotensione, ipoalbuminemia, edema ed emoconcentrazione.
- Gli operatori sanitari devono **monitorare strettamente i sintomi della CLS nei pazienti e donatori sani che assumono lenograstim. Nei pazienti che sviluppano CLS, va istituito un appropriato trattamento sintomatico, che può comprendere la necessità di terapia intensiva.**
- **I pazienti e i donatori sani devono essere avvisati di contattare immediatamente il proprio medico se sviluppano sintomi (spesso con rapida insorgenza) quali edema generalizzato o localizzato, che può associarsi ad un aumento della frequenza delle minzioni, difficoltà respiratoria, gonfiore addominale e astenia.**
- **Il rapporto beneficio/rischio di le filgrastim e pegfilgrastim continuano a superare i rischi nelle indicazioni approvate.**

[Comunicazione EMA sull'uso dei medicinali contenenti diacereina](#) del 21 marzo 2014 e [Raccomandazioni PRAC su Diacereina](#) del 7 marzo 2014.

La diacereina appartiene ad una classe di sostanze denominate antrachinoni. È un farmaco ad azione lenta che blocca l'azione dell'interleuchina 1-beta, una proteina coinvolta nella distruzione della cartilagine e nel processo dell'infiammazione che interviene nello sviluppo dei sintomi di malattie articolari come l'osteoartrite.

Nel novembre 2012 il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) ha avviato, su richiesta della Agencia francese per i medicinali, una revisione dei medicinali contenenti diacereina per le preoccupazioni circa la frequenza e la gravità degli **effetti collaterali gastro-intestinali, quali diarrea e disturbi epatici.**

Il PRAC ha riesaminato tali medicinali e ha **raccomandato che essi rimangano disponibili, ma con restrizioni** per la gestione dei rischi di grave diarrea ed effetti epatici.

A causa dei rischi associati a diarrea grave **diacereina non è più raccomandato nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni.**

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

Si consiglia, inoltre, che i pazienti inizino il trattamento con metà della dose normalmente consigliata (cioè 50 mg al giorno invece di 100 mg) e di interromperne l'assunzione in caso di diarrea.

Inoltre, i medicinali contenenti diacereina non possono essere utilizzati in pazienti con malattia epatica o con storia di malattia epatica ed i medici devono monitorare i pazienti per i primi segni di alterata funzionalità epatica.

Il PRAC raccomanda inoltre che **il trattamento con diacereina deve essere iniziato solo da medici con esperienza nel trattamento dell'osteoartrite, tenendo presente che, in base ai dati disponibili, l'uso di diacereina è limitata a trattare i sintomi dell'osteoartrite dell'anca o del ginocchio.**

Il 19 marzo 2014, il Gruppo di coordinamento per il mutuo riconoscimento e le procedure decentrate per i medicinali per uso umano (CMDh) ha approvato le raccomandazioni del PRAC sopra riportate.

[2° Nota Informativa Importante su Erivedge® \(vismodegib\)](#) del 20 marzo 2014 e [1° Nota Informativa Importante su Erivedge® \(vismodegib\)](#) del 20 marzo 2014.

Erivedge (vismodegib) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma basocellulare metastatico sintomatico o carcinoma basocellulare localmente avanzato inappropriato per la chirurgia o la radioterapia.

Gli inibitori del pathway di Hedgehog come vismodegib hanno dimostrato di essere embriotossici e/o teratogeni in numerose specie animali e possono causare malformazioni congenite, fra cui anomalie craniofacciali, difetti della linea mediana e anomalie agli arti. Erivedge può causare la morte embrio-fetale e gravi malformazioni congenite quando somministrato a donne in gravidanza.

Pertanto, AIFA ed EMA raccomandano quanto segue:

- **Erivedge non deve essere utilizzato durante la gravidanza.**
- Per questo medicinale è stato sviluppato un **Piano di Prevenzione della gravidanza (PPP)**. Sono **richieste misure contraccettive durante e dopo il trattamento sia per le donne potenzialmente fertili che per gli uomini, poichè Erivedge può essere presente nel seme.**
- **Erivedge deve essere prescritto soltanto da un medico specialista con esperienza nella gestione dell'indicazione approvata o sotto la sua supervisione.**

Inoltre i prescrittori devono assicurarsi che:

- tutti i pazienti siano stati informati in maniera completa ed abbiamo compreso gli effetti teratogeni di Erivedge.
- i pazienti siano stati avvertiti che Erivedge non deve essere dato ad un' altra persona, e che devono restituire tutte le capsule non utilizzate alla fine del trattamento (in conformità alle disposizioni locali, ad es. restituire le capsule non assunte alla farmacia).

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

- tutti i pazienti, compresi gli uomini e le donne non potenzialmente fertili, devono ricevere l'opuscolo informativo per il paziente e la scheda promemoria che riassume le misure del PPP che devono essere seguite.
- tutti i pazienti completino e firmino il modulo di verifica della consulenza (VCF).

Infine, la ditta titolare di AIC in accordo con AIFA ed EMA rende noto che sono stati individuati rari casi di difetti nell'etichetta del medicinale Erivedge il cui rischio che la sicurezza dei pazienti sia compromessa può essere considerato minimo. I flaconi utilizzati come confezioni delle capsule di Erivedge, hanno un'etichetta multistrato che contiene informazioni sull'uso del medicinale che sono incluse anche nel foglio illustrativo. **Sono capitati alcuni rari episodi dove lo strato sottostante dell'etichetta multistrato ha mostrato i seguenti difetti:**

- o **Le informazioni vengono rimosse e conseguentemente le prime lettere sono mancanti**
- o **La colla è troppo forte e potrebbe alterare la leggibilità**

Le informazioni critiche presenti sullo strato superiore dell'etichetta non sono impattate. La ditta titolare di AIC sta lavorando per individuare soluzioni che impediscano questi difetti in futuro. Come misura precauzionale, gli operatori sanitari, devono ricordare ai pazienti le seguenti informazioni:

- o Il foglio illustrativo contenuto all'interno della confezione con il flacone deve essere sempre conservato durante l'assunzione di Erivedge.
- o Nel caso in cui le informazioni sullo strato inferiore dell'etichetta multistrato non siano completamente leggibili, i pazienti devono fare riferimento al foglio illustrativo contenuto all'interno della confezione.

[Nota Informativa Importante su Protelos/Osseor](#) del 10 marzo 2014.

Protelos e Osseor sono medicinali contenenti ranelato di stronzio, farmaco indicato nel trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa per ridurre il rischio di fratture della colonna vertebrale e dell'anca e nel trattamento dell'osteoporosi negli uomini adulti che presentano un aumentato rischio di frattura.

Nel febbraio 2014 EMA ha concluso la revisione iniziata a seguito di una valutazione di routine dei dati di sicurezza che avevano mostrato un **aumentato rischio di gravi problemi cardiaci, incluso l'attacco cardiaco**, con l'uso dei medicinali Protelor ed Osseor.

Da tale revisione è emersa la **raccomandazione di limitare ulteriormente l'uso del medicinale ai pazienti che non possono essere trattati con altri farmaci approvati per l'osteoporosi; tali pazienti devono continuare ad essere valutati periodicamente dal loro medico specialista prescrittore e il**

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

trattamento deve essere interrotto in caso di sviluppo di problemi cardiaci o circolatori, come ipertensione non controllata o angina.

Come già raccomandato in una precedente revisione, **i pazienti con una storia di problemi cardiaci o circolatori, come ictus e infarto, non devono utilizzare il medicinale.**

Comunicazione EMA sui medicinali a base di domperidone del 7 marzo 2014.

Il domperidone è un farmaco antiemetico e procinetico, appartenente alla classe degli antagonisti periferici dei recettori dopaminergici D2, sia a livello della parete gastrointestinale, sia nella centro del vomito della CTZ. Studi di farmacodinamica, tuttavia hanno dimostrato, come l'effetto principale del domperidone sia quello periferico, utile a garantire tra l'altro un miglioramento della tonicità intestinale oltre che una progressione efficace in senso prossimo-distale del contenuto intestinale, riducendo anche gli episodi di reflusso gastrico.

Nel marzo 2013 EMA, su richiesta dell'Agenzia belga per i medicinali, ha avviato una revisione dei medicinali a base di domperidone in seguito a **preoccupazioni circa gli effetti avversi sul cuore.** Tali medicinali sono ampiamente disponibili nell'Unione Europea come medicinali da banco o medicinali soggetti a prescrizione medica. Sono disponibili nelle formulazioni in compresse, sospensioni orali e supposte, con nomi commerciali diversi (ad es Motilium). Si sottolinea, inoltre, che la formulazione iniettabile di domperidone è stata ritirata dal commercio nel 1985 a causa proprio di effetti indesiderati sul cuore.

Il PRAC ha completato la revisione di tali medicinali e ha raccomandato modifiche al loro utilizzo in tutta l'Unione Europea.

Le raccomandazioni sono: **limitare l'utilizzo di questi medicinali al solo trattamento dei sintomi di nausea e vomito, limitare la dose e regolare accuratamente i dosaggi in funzione del peso, quando indicati nei bambini.**

La riduzione delle dosi raccomandate e della durata del trattamento è stata considerata fondamentale per minimizzare i rischi.

La dose raccomandata, negli adulti e negli adolescenti con un peso maggiore o uguale a 35 chili, deve essere ridotta a 10 mg fino a tre volte al giorno per via orale. A questi pazienti può essere somministrata anche una dose di 30 mg in supposte due volte al giorno. Nel caso in cui il medicinale sia autorizzato anche nei bambini e negli adolescenti di peso inferiore a 35 chili, deve essere somministrato per bocca alla dose di 0,25 mg per chilo di peso corporeo, fino a tre volte al giorno.

Il domperidone non sarà più autorizzato per trattare altre condizioni quali il gonfiore o il bruciore di stomaco. **Non deve essere somministrato a pazienti con insufficienza moderata o grave della funzionalità epatica, o in coloro che hanno preesistenti anomalie dell'attività elettrica del cuore o del ritmo cardiaco, o che sono a rischio per tali effetti.**

Inoltre, **non deve essere usato con altri medicinali che hanno effetti simili sul cuore o che riducono l'eliminazione del domperidone dall'organismo** (aumentando così il rischio di effetti indesiderati).

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

[Raccomandazioni PRAC su Zolpidem](#) del 7 marzo 2014.

Zolpidem è un farmaco utilizzato per il trattamento a breve termine dell'insonnia in situazioni nelle quali la mancanza di sonno causa disagio o incapacità funzionali. Esso agisce legandosi e attivando un particolare tipo di recettore sulle cellule nervose chiamato recettore GABA-A alfa-1.

Nel luglio 2013 EMA ha avviato, su richiesta di AIFA, una revisione dei medicinali contenenti zolpidem a seguito di **segnalazioni concernenti casi di pazienti che hanno manifestato sonnolenza residua e reazioni rallentate nel giorno successivo all'assunzione del medicinale. Tale effetto potrebbe aumentare il rischio di incidenti durante le attività che richiedono attenzione, come la guida di veicoli ed è riportato come avvertenza nel RCP.** Tuttavia, il PRAC ha raccomandato delle modifiche al RCP dei medicinali contenenti zolpidem che evidenzino ulteriormente i rischi di difficoltà nella guida e ridotta prontezza mentale e rafforzano le avvertenze e le precauzioni volte a minimizzare tali rischi.

Pertanto, **il PRAC ha emesso una serie di raccomandazioni** di seguito riportate:

- **la dose giornaliera raccomandata di zolpidem deve rimanere di 10 mg, e questa non deve essere superata.**
 - **i pazienti devono assumere la più bassa dose efficace, in un'unica dose subito prima di andare a letto, e il medicinale non deve essere assunto di nuovo durante la stessa notte.**
 - nei **pazienti anziani** e nei **pazienti con ridotta funzionalità epatica**, la **dose raccomandata di zolpidem rimane di 5 mg al giorno.**
 - **non guidare o intraprendere attività che richiedono attenzione prima che siano trascorse otto ore dall'assunzione del farmaco.**
 - **zolpidem non deve essere assunto con altri farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale.**
- Allo stesso modo, **alcol o altre sostanze che influenzano le funzioni mentali non debbono essere utilizzate quando si assume zolpidem.**

[Nota Informativa Importante su Imnovid \(pomalidomide\)](#) del 3 marzo 2014.

Pomalidomide è un nuovo farmaco antitumorale, recentemente autorizzato all'immissione in commercio ma non ancora presente in Italia. In associazione a desametasone è indicato per il trattamento di pazienti affetti da mieloma multiplo (MM) (una rara forma di tumore del midollo osseo che colpisce per lo più pazienti anziani) recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti regimi di trattamento, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia.

Pomalidomide inibisce la proliferazione e induce l'apoptosi delle cellule tumorali ematopoietiche. Inoltre inibisce la proliferazione delle linee cellulari del mieloma multiplo resistenti a lenalidomide e innesca una sinergia con il desametasone, sia nelle linee cellulari sensibili a lenalidomide che in quelle resistenti a lenalidomide, per indurre l'apoptosi delle cellule tumorali. Tale principio potenzia inoltre l'immunità cellulo-mediata da linfociti T e cellule natural killer (NK) e inibisce la produzione di citochine proinfiammatorie (ad es. TNF- α e IL-6) da parte dei monociti; inibisce inoltre l'angiogenesi bloccando la migrazione e l'adesione delle cellule endoteliali.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

Pomalidomide è strutturalmente correlata a talidomide, farmaco notoriamente teratogeno nell'uomo, che provoca gravi difetti congeniti potenzialmente letali. Pomalidomide si è rivelata teratogena sia nei ratti che nei conigli, quando è stata somministrata durante il periodo dell'organogenesi principale. **Nel caso di assunzione durante la gravidanza, nella specie umana è previsto un effetto teratogeno.** Pertanto, **a causa della possibile teratogenicità, il farmaco è sottoposto a un programma di minimizzazione del rischio (Pomalyst Risk Evaluation and Mitigation Strategy) che prevede un attento controllo di tutte le fasi di distribuzione e utilizzazione del prodotto.**

AIFA ed EMA hanno raccomandato che **l'uso di pomalidomide è controindicato durante la gravidanza. E' controindicato inoltre nelle donne potenzialmente fertili a meno che non siano soddisfatte tutte le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza per pomalidomide.**

Inoltre, sono state formulate ulteriori raccomandazioni relativamente al Programma di Prevenzione della Gravidanza:

Per il sesso femminile: test di gravidanza eseguito sotto controllo medico dopo avere adottato un metodo contraccettivo per 4 settimane prima dell'inizio della terapia, a intervalli di 4 settimane durante la terapia e 4 settimane dopo la fine della terapia, ad eccezione dei casi di confermata sterilizzazione tramite legatura delle tube.

A causa dell'aumentato rischio di tromboembolismo venoso in pazienti con mieloma multiplo che assumono pomalidomide e desametasone, è **sconsigliato l'uso di contraccettivi orali di tipo combinato.**

Per il sesso maschile: in quanto il farmaco si ritrova nel liquido seminale.

Tutti i pazienti, inoltre, non devono donare sangue durante la terapia (anche durante le sospensioni dal trattamento) e per 1 settimana dopo la fine della terapia con pomalidomide.

[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://www.saluter.it/documentazione/materiale-informativo/schede-informative/pillole-di-sicurezza/pillole_sicurezza_2_e_3_novembre2013.pdf/view

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, 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 rispettive Aziende Sanitarie.

Cordialmente,

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

Per il Responsabile
Farmacovigilanza Azienda USL
Dott.ssa Anna Campi
Direttore U.O. Assistenza Farmaceutica
Ospedaliera e Territoriale
Tel: 0532/235948
farmacovigilanza@ausl.fe.it