

**AIFA - Nota Informativa Importante su denosumab (Prolia® e Xgeva®).**

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in accordo con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), rende disponibili nuove informazioni e raccomandazioni per minimizzare il rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ) e di ipocalcemia durante il trattamento con denosumab.

ONJ è una condizione nella quale l'osso mandibolare/mascellare diventa necrotico, esposto e non guarisce entro otto settimane. L'eziologia dell'ONJ non è chiara, ma può essere associata a inibizione del rimodellamento osseo.

Fattori di rischio noti per l'ONJ includono interventi odontoiatrici invasivi (ad es. estrazione dentale, impianti, interventi della cavità orale), scarsa igiene orale o altre malattie dentali pre-esistenti, infezioni, età avanzata, terapie concomitanti (ad es. chemioterapia, corticosteroidi, inibitori dell'angiogenesi, radioterapia della regione testa collo), fumo e un precedente trattamento con bisfosfonati. Durante il trattamento i pazienti devono evitare, se possibile, procedure odontoiatriche invasive.

Denosumab inibisce il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti, diminuendo in tal modo il rilascio di calcio dall'osso al circolo ematico. Esempi di manifestazioni cliniche di ipocalcemia sintomatica grave hanno incluso prolungamento dell'intervallo QT, tetania, convulsioni e alterazione dello stato mentale (incluso il coma). I sintomi di ipocalcemia negli studi clinici hanno incluso parestesie o rigidità muscolare, contrazioni, spasmi e crampi muscolari.

**DENOSUMAB 60 mg (Prolia®).**

- I medici devono valutare tutti i pazienti per i fattori di rischio per l'ONJ prima del trattamento con Prolia®.
- Si raccomanda una visita odontoiatrica con un'appropriate profilassi dentale in pazienti con fattori di rischio concomitanti.
- I pazienti devono essere incoraggiati a mantenere delle abitudini di buona igiene orale, ad effettuare dei controlli odontoiatrici periodici e a riportare immediatamente ogni sintomo a livello orale come mobilità dentale, dolore o gonfiore durante il trattamento con Prolia®.
- L'ipocalcemia è un rischio identificato in pazienti trattati con Prolia®, che aumenta con il grado di compromissione renale.
- L'ipocalcemia pre-esistente deve essere corretta prima dell'inizio della terapia con Prolia®.
- Un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D è importante in tutti i pazienti, ed è importante specialmente nei pazienti con insufficienza renale grave.
- Il monitoraggio dei livelli di calcio deve essere effettuato: prima di ogni dose di Prolia®; entro due settimane dalla dose iniziale in pazienti predisposti a sviluppare ipocalcemia (es. i pazienti con grave insufficienza renale, clearance della creatinina <30 ml/min); se si manifestano sintomi sospetti di ipocalcemia o se è diversamente indicato sulla base della condizione clinica del paziente
- Informare i pazienti di riportare i sintomi di ipocalcemia.

**DENOSUMAB 120 mg (Xgeva®).**

- l'ONJ è un effetto collaterale comune nei pazienti trattati con Xgeva®.
- Prima del trattamento con XGEVA® è raccomandata una visita odontoiatrica con un'appropriate profilassi dentale.



- Non deve essere iniziato un trattamento con Xgeva® nei pazienti con flogosi dentale o mandibolare/mascellare attiva che richiede un intervento chirurgico o nei pazienti con esiti di un intervento chirurgico del cavo orale.
- Informare i pazienti che stanno ricevendo Xgeva® di mantenere una buona igiene orale, di effettuare dei controlli odontoiatrici periodici, e di riportare immediatamente ogni sintomo riscontrato a livello orale come mobilità dentale, dolore o gonfiore durante il trattamento con Xgeva®.
- L'ipocalcemia di grado  $\geq 3$  è un effetto collaterale comune di Xgeva®. Il rischio aumenta con il grado di compromissione renale.
- L'ipocalcemia pre-esistente deve essere corretta prima dell'inizio della terapia con Xgeva®.
- Tutti i pazienti devono ricevere un supplemento di calcio e vitamina D, eccetto in caso di ipercalcemia.
- Il monitoraggio dei livelli di calcio deve essere effettuato: prima della dose iniziale di Xgeva®; entro le due settimane successive alla dose iniziale; nel caso si manifestino sintomi sospetti di ipocalcemia.
- Considerare un monitoraggio dei livelli di calcio più frequente durante la terapia nei pazienti con fattori di rischio per l'ipocalcemia (es. pazienti con insufficienza renale grave, clearance della creatinina  $<30$  ml/min) o se diversamente indicato sulla base della condizione clinica del paziente.
- Informare i pazienti di riferire i sintomi di ipocalcemia.

#### **Nota Informativa Importante Prolia®**

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/DHPC-Prolia\\_final.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/DHPC-Prolia_final.pdf)

#### **Nota Informativa Importante Xgeva®**

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/DHPC-Xgeva\\_final\\_0.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/DHPC-Xgeva_final_0.pdf)

### **AIFA - Nota Informativa Importante sui Beta-Interferoni.**

Vengono comunicate importanti informazioni di sicurezza riguardanti i prodotti a base di interferone beta in seguito a una revisione condotta dalle Autorità regolatorie europee dopo le segnalazioni ricevute di microangiopatia trombotica (TMA) e di sindrome nefrosica associate all'uso dei prodotti a base di interferone-beta per il trattamento della sclerosi multipla. La revisione non ha potuto escludere un'associazione causale tra i prodotti a base di interferone beta e la sindrome nefrosica o tra i prodotti a base di interferone-beta e la TMA.

I casi di microangiopatia trombotica (TMA), alcuni dei quali fatali, si sono manifestati come porpora trombotica trombocitopenica o sindrome emolitico uremica, mentre i casi di sindrome nefrosica erano caratterizzati da diverse nefropatie sottostanti. Sia la TMA sia la sindrome nefrosica possono insorgere da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone-beta.

Le caratteristiche cliniche della TMA comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza, febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad es. confusione e paresi) e funzionalità renale compromessa.

Se si riscontrano le caratteristiche cliniche della TMA, è necessario effettuare esami dei livelli delle piastrine nel sangue, dei livelli della lattato-deidrogenasi nel siero e della funzione renale. Si raccomanda inoltre di effettuare gli esami dei frammenti degli eritrociti su uno striscio ematico.

In caso di diagnosi di TMA, è necessario il trattamento tempestivo (considerando la plasmaferesi) e si raccomanda l'immediata interruzione del trattamento con l'interferone-beta.



Nel caso di sindrome nefrosica, è utile monitorare periodicamente la funzione renale e prestare attenzione ai segni ed ai sintomi iniziali della sindrome nefrosica, quali edema, proteinuria e funzione renale compromessa, particolarmente nei pazienti a rischio elevato di malattia renale. Nel caso in cui insorga la sindrome nefrosica, trattare tempestivamente e prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con l'interferone-beta.

### ***Nota Informativa Importante***

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Beta\\_Interferoni\\_20%20Agosto%202014.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Beta_Interferoni_20%20Agosto%202014.pdf)

## **Comunicazione EMA su levonorgestrel e ulipristal acetato.**

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha concluso la sua revisione dei contraccettivi di emergenza contenenti levonorgestrel o ulipristal acetato per valutare se l'aumento di peso corporeo influenzi l'efficacia di questi farmaci nel prevenire gravidanze indesiderate in seguito a rapporto sessuale non protetto o al fallimento contraccettivo.

Dopo aver valutato tutte le prove disponibili sull'efficacia dei contraccettivi di emergenza, il CHMP ha ritenuto che i dati disponibili siano troppo limitati e non abbastanza robusti per concludere con certezza che l'effetto contraccettivo sia ridotto dall'aumento di peso corporeo, come indicato nelle informazioni sul prodotto per il Norlevo®.

Per i prodotti contenenti levonorgestrel, alcuni studi clinici hanno suggerito un'efficacia ridotta nelle donne con elevato peso corporeo, ma in altri non è stata osservata alcuna tendenza ad avere un effetto ridotto a causa dell'aumento di peso corporeo. Allo stesso modo, per ulipristal acetato, anche se i dati limitati provenienti da studi clinici suggeriscono una possibile tendenza ad una riduzione dell'effetto contraccettivo, tali dati sono troppo limitati e non sufficientemente precisi per trarre conclusioni definitive. Il CHMP ha raccomandato che i risultati di questi studi debbano essere inclusi nelle informazioni sul prodotto dei contraccettivi di emergenza, ma che le dichiarazioni attuali sull'impatto del peso corporeo nelle informazioni sul prodotto per il Norlevo® devono essere eliminate.

Il CHMP ha ritenuto che, con effetti indesiderati generalmente lievi, il profilo di sicurezza dei contraccettivi di emergenza è favorevole e si possa continuare ad assumerli indipendentemente dal peso corporeo della donna. Alle donne deve essere ricordato che i contraccettivi di emergenza devono essere assunti il più presto possibile dopo il rapporto sessuale non protetto. Essi devono essere usati solo come metodo di 'salvataggio' occasionale, in quanto hanno un diverso meccanismo rispetto ai normali metodi contraccettivi.

### ***Nota Informativa Importante***

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Emergency\\_contraceptives\\_public\\_health\\_IT\\_.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Emergency_contraceptives_public_health_IT_.pdf)

**A CURA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA – dott. Roberto CORGNATI**

***Si coglie l'occasione per ricordare a tutti gli operatori sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.***

***Informazioni sulle procedure di segnalazione e sui modelli da compilare sono reperibili all'indirizzo web seguente:***

***<http://www.aslvc.piemonte.it/servizi-e-prestazioni/farmaceutica/farmacovigilanza>***