



ASL VC



# FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 3, No. 4, Maggio 2019



## Domperidone: poca consapevolezza sulle raccomandazioni.

A fronte dell'evidenza di una limitata consapevolezza degli operatori sanitari delle restrizioni d'uso e delle avvertenze dei farmaci a base di domperidone, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ricorda il rischio di effetti avversi e richiama l'attenzione sul loro corretto utilizzo.

La sicurezza dei prodotti a base di domperidone è stata riesaminata nel 2014 da parte del Comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'European Medicines Agency (EMA). La revisione aveva confermato il rischio di gravi reazioni avverse a livello cardiaco correlate all'uso di domperidone, tra cui prolungamento di QTc, torsione di punta, grave aritmia ventricolare e morte cardiaca improvvisa.

Misure di minimizzazione del rischio sono state introdotte al fine di migliorare il rapporto beneficio/rischio, tra cui:

- limitazione dell'indicazione: per alleviare i sintomi di nausea e vomito;
- limitazione della dose: 10 mg fino a 3 volte al giorno con una dose massima quotidiana di 30 mg in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età e di peso pari a  $\geq 35$  kg;
- limitazione della durata del trattamento alla minima dose efficace e per il più breve tempo possibile, con durata massima del trattamento che non dovrebbe essere superiore a 1 settimana;
- aggiunta delle seguenti controindicazioni: in pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave; condizioni in cui gli intervalli del sistema di conduzione cardiaca, il QTc in

### MEDICINALI CONTENENTI FLUOROCHINOLONI.

AIFA diffonde le informazioni di EMA sul rischio di effetti indesiderati invalidanti, di lunga durata e potenzialmente permanenti e sulle restrizioni d'uso degli antibiotici fluorochinolonici (cfr. *Farmacovigilanza Flash*. 2018; n. 9).

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII\\_fluorochinoloni\\_08.04.2019.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII_fluorochinoloni_08.04.2019.pdf)

### OLARATUMAB (LARTRUVO®).

AIFA comunica che, dopo i risultati di ANNOUNCE, il rapporto beneficio/rischio di Lartruvo® non è favorevole e l'autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE sarà revocata (cfr. *Farmacovigilanza Flash*. 2019; n. 2).

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/DHPC\\_Lartruvo\\_revoca\\_06.05.2019.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/DHPC_Lartruvo_revoca_06.05.2019.pdf)

In questo numero.

Domperidone: poca consapevolezza sui rischi.	1
Alemtuzumab: informazioni di sicurezza.	2
Belimumab ed eventi psichiatrici gravi.	2
Elvitegravir/cobicistat: fallimento in gravidanza.	2
DPP-4: rischio di pemfigoide bolloso.	3
Rivaroxaban: sanguinamenti da interazione.	3
Insomnia e comportamenti alterati del sonno.	3
Campagna social EMA sulla sicurezza.	4

particolare, sono compromessi o potrebbero essere interessati e in presenza di malattie cardiache sottostanti quali l'insufficienza cardiaca congestizia; in pazienti con disturbi elettrolitici significativi; in pazienti che assumono farmaci che inducono il prolungamento del QT o che sono potenti inibitori di CYP3A4.

- aggiunta di avvertenze e precauzioni relative agli effetti cardiovascolari di domperidone.

Inoltre, sono stati richiesti dal PRAC studi ulteriori tra cui uno studio di efficacia condotto in pediatria, in bambini al di sotto dei 12 anni di età, che non ha dimostrato una maggior efficacia di domperidone rispetto al placebo nella riduzione dei sintomi di nausea e vomito acuti.

Sulla base dei risultati di tale studio, l'uso dei medicinali a base di domperidone è stato limitato agli adulti e agli adolescenti al di sopra dei 12 anni di età e di peso uguale o superiore a 35 kg.

Nota Informativa Importante:

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/DHPC\\_domperidone\\_02.05.2019.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/DHPC_domperidone_02.05.2019.pdf)

### MEDICINALI A BASE DI ACIDI GRASSI OMEGA-3.

EMA ha confermato che i medicinali a base di acidi grassi omega-3 non sono efficaci nel prevenire la ricorrenza di problemi cardiaci e circolatori in pazienti che hanno avuto un infarto (cfr. *Farmacovigilanza Flash*. 2019; n. 1).

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT\\_Omega-3\\_29.03.2019.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Omega-3_29.03.2019.pdf)

### MEDICINALI A BASE DI CORTICOSTEROIDI ORALI E PARENTERALI.

Aggiornati gli stampati di tutti i medicinali contenenti corticosteroidi per uso orale o parenterale con aggiunta, nella sezione 4.8 dell'RCP, della reazione avversa "singhiozzo", con frequenza "non nota".

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/comunicato\\_richiesta\\_variazione\\_17.04.2019.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/comunicato_richiesta_variazione_17.04.2019.pdf)

*Farmacovigilanza Flash è un bollettino che si occupa di sicurezza dei farmaci. È lo strumento utilizzato dall'Ufficio Farmacovigilanza della ASL VC per raggiungere gli operatori sanitari dell'azienda, con l'obiettivo di diffondere informazioni sui rischi correlati all'uso dei farmaci, comunicare i provvedimenti regolatori e promuovere la segnalazione delle sospette reazioni avverse.*



## Alemtuzumab (Lemtrada®): importanti informazioni di sicurezza.

European Medicines Agency ha avviato una revisione del rapporto benefico/rischio di Lemtrada® nell'indicazione approvata (sclerosi multipla). Al momento ci sono seri dubbi che le attuali misure di minimizzazione dei rischi siano sufficienti a mitigare tali rischi.

**EPATITE AUTOIMMUNE E DANNO EPATICO.** Sono stati riportati casi di danno epatico, inclusi aumenti delle transaminasi sieriche ed epatite autoimmune (inclusi casi fatali), in pazienti trattati con alemtuzumab. Prima e durante il trattamento deve essere valutata la funzionalità epatica. I pazienti devono essere informati del rischio di danno epatico e dei sintomi correlati. In caso si manifestassero questi sintomi, il trattamento deve essere nuovamente somministrato solo dopo un'accurata valutazione.

**ALTRE REAZIONI GRAVI ASSOCIATE TEMPORALMENTE ALL'INFUSIONE DI ALEMTUZUMAB.** Durante l'uso post-marketing sono stati segnalati casi di emorragia alveolare polmonare, infarto miocardico, ictus e dissezione arteriosa cervico-cefalica. Le reazioni possono verificarsi in seguito ad una qualsiasi delle dosi durante il ciclo di trattamento. Nella maggior parte dei casi, il tempo d'insorgenza rientrava entro 1-3 giorni dall'infusione. I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e avvisati di rivolgersi immediatamente al medico nel caso di uno di questi sintomi. I parametri vitali, compresa la misurazione della pressione arteriosa, devono essere monitorati prima e periodicamente durante l'infusione. Se si osservassero cambiamenti clinicamente significativi nelle funzioni vitali, si deve prendere in considerazione l'interruzione dell'infusione e il monitoraggio aggiuntivo, incluso l'ECG.



## Belimumab: rischio di eventi psichiatrici gravi.

Benlysta® è indicato come terapia aggiuntiva nei pazienti adulti con lupus eritematoso sistemico (LES) attivo, autoanticorpi-positivo, con un alto grado di attività della malattia (ad esempio anti-dsDNA positivi e basso complemento) nonostante la terapia standard.

Nel corso di sperimentazioni cliniche, è stato osservato un aumentato rischio di eventi psichiatrici (depressione, ideazione o comportamento suicidari, inclusi suicidi, o autolesionismo) in pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) in trattamento con belimumab, in aggiunta alla terapia standard. Questo include i risultati di uno studio post-marketing, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (BEL115467), di 4.003 pazienti con LES, i cui dati, ad un anno, mostrano un aumentato rischio di eventi avversi gravi di depressione, ideazione o comportamento suicidari o autolesionismo in pazienti trattati con Benlysta®.

I medici prescrittori devono valutare attentamente il rischio di depressione, di ideazione o comportamento suicidari o di autolesionismo, tenendo conto dell'anamnesi del paziente e del suo stato psichiatrico corrente, prima dell'inizio del trattamento con Benlysta®. I pazienti devono essere monitorati durante il trattamento.

I medici prescrittori devono, inoltre, monitorare il paziente durante il trattamento per identificare nuovi segni/sintomi di questi rischi.

I pazienti e/o chi li assiste devono rivolgersi immediatamente al medico nel caso della comparsa, o del peggioramento, di depressione, ideazione o comportamento suicidari o autolesionismo.

**Nota Informativa Importante:**

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Benlysta\\_DHPC\\_27.03.2019.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Benlysta_DHPC_27.03.2019.pdf)

**Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.**

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)

Segnalare una sospetta ADR contribuisce a raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza d'uso dei farmaci. Usa [www.vigifarmaco.it](http://www.vigifarmaco.it).



**LINFOISTOCITOSI EMOFAGOCITICA (HLH).** Durante l'uso post-marketing, HLH è stata riportata in pazienti trattati con LEMTRADA. L'HLH è una sindrome di attivazione patologica del sistema immunitario, potenzialmente letale, caratterizzata da segni e sintomi clinici di infiammazione sistemica massiva. È associata ad alti tassi di mortalità, se non riconosciuta precocemente e trattata. I sintomi possono presentarsi entro pochi mesi e fino a quattro anni dopo l'inizio del trattamento. I pazienti che sviluppano manifestazioni precoci di attivazione patologica del sistema immunitario devono essere valutati immediatamente e deve essere presa in considerazione una diagnosi di HLH.

**Nota Informativa Importante:**

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/LEMTRADA\\_NII\\_23.04.2019.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/LEMTRADA_NII_23.04.2019.pdf)



## Elvitegravir/cobicistat: rischio di fallimento terapeutico in gravidanza.

I dati sulla farmacocinetica dello studio IMPAACT (International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials) P1026s hanno mostrato che la concentrazione plasmatica di elvitegravir potenziato con cobicistat dopo 24 ore era più bassa dell'81% durante il secondo trimestre di gravidanza e dell'89% durante il terzo trimestre, rispetto ai dati post-partum. La concentrazione plasmatica di cobicistat dopo 24 ore era più bassa del 60% e del 76%, rispettivamente, durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. La percentuale di donne in gravidanza virologicamente sopresse era del 76,5% nel secondo trimestre, del 92,3% nel terzo trimestre e del 76% nella fase post-partum.

Dall'analisi dei dati di questo studio prospettico, dei casi di gravidanza riportati in altri studi clinici, del database globale sulla sicurezza di Gilead (*titolare AIC*) e delle pubblicazioni disponibili, non è emerso alcun caso di trasmissione dell'infezione da HIV-1 da madre a figlio nelle donne in trattamento con regimi terapeutici a base di elvitegravir/cobicistat, durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza.

La riduzione dell'esposizione a elvitegravir può determinare il fallimento virologico e l'aumento del rischio di trasmissione dell'infezione da HIV da madre a figlio.

Pertanto, la terapia con elvitegravir/cobicistat non deve essere iniziata durante la gravidanza e le donne che rimangono incinte durante la terapia con elvitegravir/cobicistat devono passare a un regime alternativo.

**Nota Informativa Importante:**

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT\\_DHPC\\_EVG-COBI\\_26.03.2019.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_DHPC_EVG-COBI_26.03.2019.pdf)

**Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!**

## DPP-4: rischio di pemfigoide bolloso.

Gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4), usati per trattare il diabete mellito di tipo 2, sono stati recentemente associati al pemfigoide bolloso.

Il pemfigoide bolloso è una malattia autoimmune che provoca vesciche subepidermiche. Autoanticorpi e linfociti T attivano le glicoproteine nella membrana basale dell'epidermide, innescando il processo infiammatorio, che porta alla formazione di bolle.

La maggior parte dei casi di pemfigoide bolloso si verifica in individui di età superiore ai 60 anni. Si presenta solitamente con grave prurito e grandi bolle (1-3 cm) piene di liquido. Le bolle, infine, scoppiano lasciando erosioni umide e croste che si risolvono senza cicatrici.

Il pemfigoide bolloso è solitamente una malattia auto-limitante con un decorso clinico che può durare da mesi ad anni; tuttavia, può presentarsi come patologia grave e potenzialmente fatale, in particolare quando le lesioni sono diffuse o resistenti al trattamento.

Il rischio di pemfigoide bolloso è aumentato nel caso di:

- età avanzata;

- presenza di un particolare allele dell'HLA-DR4, che indica una predisposizione genetica;
- esposizione ad alcuni medicinali;
- presenza di comorbidità come malattie neurologiche (ictus, demenza, morbo di Parkinson, sclerosi multipla), psoriasi, alcune neoplasie, infezioni della pelle.

Penicillamina e furosemide sono più frequentemente implicati nelle segnalazioni di casi di pemfigoide bolloso farmacologico. Casi associati a captopril, penicillina e suoi derivati, sulfasalazina e fluorouracile topico sono stati segnalati anche a livello internazionale.

Studi caso-controllo hanno trovato un'associazione significativa tra pemfigoide bolloso e neurolettici, diuretici dell'ansa e spironolattone.

Recentemente, gli inibitori DPP-4 sono stati associati a pemfigoide bolloso. L'evidenza per questa associazione era inizialmente basata su case report e analisi di banche dati nazionali sulla farmacovigilanza, e ora include studi osservazionali controllati.

Il meccanismo patogenetico alla base dell'associazione tra inibitori DPP-4 e pemfigoide bolloso non è stato ancora



completamente compreso.

Il pemfigoide bolloso è elencato, tra le reazioni avverse osservate nell'esperienza post-marketing, negli RCP di vildagliptin, sitagliptin e linagliptin.

Se si sospetta che un medicinale causi il pemfigoide bolloso, interrompere il farmaco e prendere in considerazione la possibilità di rivolgersi a un dermatologo. Il trattamento di prima linea del pemfigoide bolloso, di solito, comporta corticosteroidi topici o sistemici e cure di supporto; può essere necessaria una terapia immunosoppressiva.

Approfondimento:

Prescriber Update, Vol. 40, No. 1, Medsafe, March 2019.

## Rivaroxaban: sanguinamenti da interazione farmacologica.



L'Autorità neozelandese per la sicurezza dei medicinali e dei dispositivi medici (Medsafe) ha posto l'attenzione degli operatori sanitari sul fatto che rivaroxaban potrebbe causare sanguinamento a seguito di un'interazione farmacologica.

Rivaroxaban è un anticoagulante orale ad azione diretta come dabigatran ed è indicato per la prevenzione del tromboembolismo venoso, dell'ictus, dell'embolia polmonare e della trombosi venosa profonda. Agisce inibendo il fattore Xa nella cascata della coagulazione, impedendo in tal modo la conversione della protrombina in trombina e rallentando la formazione di coaguli.

Rivaroxaban è metabolizzato da CYP3A4 e P-glicoproteina (P-gp) e, pertanto, controindicato in pazienti che assumono medicinali che si comportano come potenti inibitori sia di CYP3A4 sia di P-gp quali: antimicotici azolici, inibitori delle proteasi, carbamazepina, dronedarone, fenitoina, fenobarbital, iperico, primidone e rifampicina.

Particolare attenzione deve essere prestata nel caso di terapie concomitanti con warfarin, FANS, clopidogrel, SSRI e SNRI, a causa del potenziamento dell'effetto anticoagulante (interazione farmacodinamica). Nell'uso concomitante è raccomandato il monitoraggio dei segni di sanguinamento clinici e di laboratorio e dovrebbe essere considerato l'uso di gastroprotettori.

Inoltre, rivaroxaban è controindicato nei pazienti con clearance della creatinina <15 mL/min e nei pazienti con malattia epatica significativa.

Approfondimento:

Prescriber Update, Vol. 40, No. 1, Medsafe, March 2019.

## Ipnotici e comportamenti alterati del sonno.



La Food and Drug Administration (FDA) ha emesso un avviso in merito a rari ma gravi infortuni che si sono verificati con alcuni farmaci indicati per il trattamento di pazienti con insonnia a causa di particolari comportamenti del sonno, quali: sonnambulismo, guida in stato di sonno o altre attività svolte in stato di non completo risveglio. Questi comportamenti alterati del sonno hanno anche provocato morti e sembrano essere più comuni con eszopiclone (*non in commercio in Italia*), zaleplon e zolpidem.

FDA ha richiesto un "boxed warning" da aggiungere alle informazioni sulla prescrizione e ai foglietti informativi di questi medicinali e una controindicazione, per evitarne l'uso in pazienti che hanno precedentemente avuto un episodio di comportamento del sonno alterato con eszopiclone, zaleplon e zolpidem.

Lesioni gravi e morte possono verificarsi dopo la prima dose di questi farmaci contro l'insonnia o anche dopo un lungo periodo di trattamento, e possono presentarsi in pazienti senza alcuna storia di questi comportamenti, anche alle dosi più basse raccomandate e in aggiunta o meno ad alcol o ad altri farmaci depressivi del sistema nervoso centrale (tranquillanti, oppioidi e ansiolitici).

I medici non devono prescrivere eszopiclone, zaleplon o zolpidem a pazienti che hanno avuto comportamenti alterati del sonno dopo l'assunzione di uno di questi medicinali e devono informare i pazienti che si sono verificati rari casi di effetti avversi gravi, per cui si dovrà interrompere l'assunzione di questi medicinali se si verifica un episodio di comportamento alterato del sonno.

Approfondimento:

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-risk-serious-injuries-caused-sleepwalking-certain-prescription-insomnia>

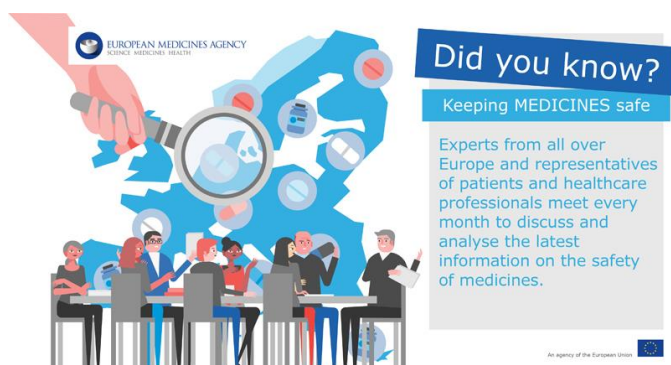
**Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!**

## Campagna social EMA sulla sicurezza dei farmaci.

L'European Medicines Agency (EMA) ha appena lanciato una campagna social con l'obiettivo di descrivere il valore aggiunto della cooperazione europea nel mantenere i medicinali sicuri, del raggruppamento delle risorse per monitorare e analizzare meglio le informazioni sulla sicurezza in tutto il continente, elevare gli standard di sicurezza e consentire ai pazienti di segnalare direttamente gli effetti collaterali e identificare le farmacie e i rivenditori online che operano legalmente.

EMA ha iniziato a condividere una serie di schede informative sui suoi account Twitter e LinkedIn. Le 5 infografiche servono a mettere in evidenza come la rete europea di regolamentazione dei medicinali mantenga i medicinali, disponibili in Europa, sicuri ed efficaci.

In particolare, l'Agenzia ricorda che ci sono 4.000 esperti provenienti di 50 autorità nazionali per tutelare la sicurezza di 500 mila farmaci presenti sul mercato europeo. Gli esperti, rappresentanti di pazienti e operatori della salute, si incontrano ogni mese per discutere e analizzare le più recenti informazioni sulla sicurezza dei farmaci. Se vengono segnalati effetti collaterali inusuali vengono evidenziati in modo diverso e sottoposti a maggiore attenzione degli esperti e



**ASL VC**  
 S.S. Risk Management  
 Responsabile dr. Germano Giordano  
 c.so M. Abbiate, 21  
 13100 VERCELLI

**Telefono:**  
 +39 0161 593120

**Fax:**  
 +39 0161 593501

**Posta elettronica:**  
 farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

**Responsabile Farmacovigilanza:**  
 dott. Roberto Corgnati

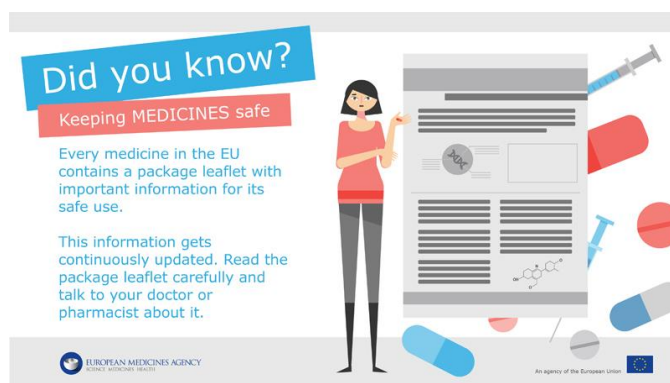
Per le modalità di segnalazione, per scaricare i modelli e per le possibilità di trasmissione, visitate il nostro sito Web al seguente indirizzo:

<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>



questo potrebbe portare a una modifica delle modalità di prescrizione del farmaco. Le informazioni riportate sul foglietto illustrativo vengono continuamente aggiornate.

In caso di acquisto online, il logo comune europeo permette di identificare le farmacie autorizzate che operano legalmente.



*Si incoraggia la segnalazione di tutte le sospette reazioni avverse a farmaci, inclusi i vaccini, i prodotti da banco, i rimedi erboristici ed i prodotti delle medicine alternative.*

*In modo particolare, si richiede la segnalazione di:*

- tutte le sospette reazioni avverse ai farmaci di nuova immissione in commercio;
- tutte le sospette reazioni dovute ad interazione farmacologica;
- tutte le sospette reazioni che hanno causato morte o hanno messo in pericolo la vita del paziente, richiesto un ricovero ospedaliero o prolungato una degenza in ospedale, o che hanno determinato invalidità o comportato un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;
- errori terapeutici e near misses.

*Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!*