

FarmaNews n. 10

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE PER MEDICI E OPERATORI SANITARI



APRILE–GIUGNO 2021

A cura di
Ilenia Senesi & Ilenia De Carlo



Centro Regionale di Farmacovigilanza

Regione Abruzzo

- **SELEZIONE PER IL MMG DELLE NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI CONCORDATE CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

CONTRACCETTIVI ORMONALI COMBINATI

- **SELEZIONE PER LO SPECIALISTA DELLE NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI CONCORDATE CON L'AIFA**

EMOCLOT, KLOTT, PLASMACLOT, UMAN COMPLEX, KEDCOM,
AIMAFIX, KEDRIFIX, IXED, ATKED, ATIII KEDRION_
AFLIBERCEPT_ ANDEXANET ALFA_ MEDICINALI CONTENENTI
FERRO IV-OSSIDO DI AZOTO (NO)_ VENETOCLAX_ CABAZITAXEL

- **COMUNICAZIONI EMA/AIFA**

IFOSFAMIDE

NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI CONCORDATE CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA):

- SELEZIONE PER IL MMG-

17.05.2021_ CONTRACCETTIVI ORMONALI COMBINATI (COC) A BASE DI NORGESTIMATO: rischio di tromboembolia venosa

Molti studi hanno valutato il rischio di TEV (trombosi venosa profonda, embolia polmonare) tra le utilizzatrici di diversi COC.

I dati attualmente disponibili indicano che, tra i contraccettivi ormonali combinati, quelli contenenti i progestinici levonorgestrel, noretisterone o norgestimato hanno un minor rischio di TEV rispetto agli altri contraccettivi ormonali combinati. Per quanto concerne il rischio di tromboembolia arteriosa (TEA), non vi è alcuna evidenza di differenze tra i COC a basso dosaggio (etinilestradiolo < 50 µg).

Una donna che stia usando un contraccettivo combinato senza alcun problema non è necessario che smetta di usarlo, visto che i benefici associati all'utilizzo di un COC superano di gran lunga il rischio di effetti indesiderati gravi nella maggioranza delle donne.

I medici devono sensibilizzare le pazienti sui segni e sui sintomi di TEV e TEA, che devono essere descritti alle donne al momento della prescrizione di un COC. Si deve valutare sempre la possibilità di una tromboembolia associata all'utilizzo di COC, quando si presenta in una donna che ha dei sintomi.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/NII_%20IT_09%2004%202021.pdf

- SELEZIONE PER LO SPECIALISTA-

09.04.2021_ EMOCLOT, KLOTT, PLASMACLOT, UMAN COMPLEX, KEDCOM, AIMAFIX, KEDRIFIX, IXED, ATKED, ATIII KEDRION: Rischio potenziale correlato ad una non corretta sterilizzazione di AGO A FARFALLA (DEHP FREE) E AGO FILTRO 16X3/4

Gli aghi a farfalla/aghi filtro sono utilizzati per il confezionamento dei medicinali liofilizzati quali il fattore VIII e IX di coagulazione, il complesso protrombinico e l'antitrombina III. In particolare, l'ago a farfalla (DEHP FREE) è utilizzato per la somministrazione del medicinale in seguito alla ricostituzione con il solvente, l'ago filtro 16X3/4 per la filtrazione del medicinale ricostituito prima della somministrazione.

L'azienda farmaceutica Kedrion S.p.A. ha ricevuto dal fornitore F.M. S.p.A. (il fornitore dei dispositivi medici di cui sopra) l'avviso urgente di sicurezza relativo all'identificazione di un possibile rischio legato alla fase di sterilizzazione di alcuni dei suddetti dispositivi medici distribuiti.

Pertanto, ad oggi, la sterilità del dispositivo non è assicurata e come conseguenza di questa problematica, i pazienti possono essere a rischio di sviluppare infezioni/sepsi.

Al fine di prevenire ogni potenziale rischio connesso si richiede di interrompere l'uso di tali dispositivi medici. Solo gli aghi a farfalla/ago filtro inclusi nel confezionamento secondario sono coinvolti nella problematica; il medicinale di per sé stesso può essere utilizzato in modo sicuro con un ago a farfalla e/o ago filtro standard.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/NII_%20IT_09%2004%202021.pdf

15.04.2021_ EYLEA 40 mg/mL (afibercept soluzione per iniezione intravitreale): rischio più elevato di aumento della pressione intraoculare con l'utilizzo di siringa preriempita

Eylea 40 mg/mL in siringa preriempita è indicato negli adulti per il trattamento delle seguenti patologie: degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età; compromissione della vista determinata da edema maculare secondario o da occlusione venosa retinica, da edema maculare diabetico o da neo-vascularizzazione coroideale miopica. È noto che le iniezioni intravitreali in generale, comprese quelle con Eylea, possano comportare l'aumento della pressione intraoculare. Di fatto sono stati riportati casi di aumento della pressione intraoculare con maggior frequenza (aumento stimato in circa sette volte) quando viene usata la siringa preriempita di Eylea, rispetto alla somministrazione della soluzione iniettabile in fiala con la siringa Luer-lock. Si sospetta che questo evento avverso sia correlato ad una manipolazione non corretta durante la preparazione e l'iniezione con la siringa preriempita. Si ricorda pertanto che le iniezioni devono essere eseguite da operatori sanitari che abbiano familiarità con la manipolazione di questa presentazione.

Il corretto utilizzo della siringa preriempita e la formazione sono fondamentali per mitigare questo rischio, di seguito alcune raccomandazioni: utilizzare un ago da iniezione 30G x 1/2 pollici; controllare sempre che l'eccesso di volume/bolle d'aria nella siringa preriempita venga eliminato prima dell'uso; premere accuratamente l'asta dello stantuffo; somministrare l'esatta dose raccomandata e non iniettare ulteriore volume residuo, poiché un aumento del volume d'iniezione può portare ad un aumento clinicamente rilevante della pressione intraoculare; valutare il visus del paziente e controllare la pressione intraoculare immediatamente dopo l'iniezione intravitreale.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.04.15_NII_Eylea_IT.pdf

10.05.2021_ ONDEXXYA (andexanet alfa): l'uso di andexanet alfa prima dell'eparinizzazione deve essere evitato

Andexanet alfa è utilizzato per invertire la terapia anticoagulante a causa di emorragie potenzialmente fatali o incontrollate nei pazienti adulti in terapia con un inibitore diretto del Fattore Xa (apixaban o rivaroxaban). Si è visto che l'uso *off-label* di andexanet alfa per invertire l'effetto anticoagulante anti-FXa prima di un intervento chirurgico con prevista anticoagulazione con eparina induce refrattarietà

all'eparina. Inoltre, i risultati dei test della coagulazione possono essere fuorvianti quando andexanet alfa ed eparina vengono somministrati a distanza temporali brevi l'uno dall'altro.

L'uso di andexanet alfa prima dell'eparinizzazione (ad es. durante un intervento chirurgico) deve dunque essere evitato.

In aggiunta, dati in vitro suggeriscono la formazione di un legame tra andexanet alfa e il complesso eparina-antitrombina III (ATIII), con neutralizzazione dell'effetto anticoagulante dell'eparina.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.05.10_NII_Ondexxya_eparina_IT.pdf

10.05.2021_ONDEXXYA(andexanet alfa): la misurazione dell'attività anti-FXa di Ondexxya non deve basarsi sull'attività anti-FXa rilevata dai test diagnostici in commercio

I test per il dosaggio dell'attività anti-FXa disponibili in commercio non sono adatti per la misurazione dell'attività anti-FXa dopo somministrazione di andexanet alfa, a causa dell'elevato fattore di diluizione. Precisamente, in questi test diagnostici l'inibitore del FXa si dissocia da andexanet alfa, visto il legame di tipo reversibile e la diminuzione del tasso di legame in seguito a diluizione; ciò comporta la rilevazione di livelli di attività anti-FXa erroneamente elevati e, quindi, una sostanziale sottostima dell'attività in versione di andexanet alfa.

Il monitoraggio del trattamento dopo somministrazione di andexanet alfa non deve basarsi sull'attività anti-FXa ma deve basarsi principalmente sui parametri clinici indicativi di risposta adeguata (cioè raggiungimento dell'emostasi), perdita di efficacia (cioè nuova emorragia) ed eventi avversi (cioè eventi tromboembolici).

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.05.10_NII_Ondexxya_dosaggio_IT.pdf

25.05.2021_MEDICINALI CONTENENTI FERRO PER VIA ENDOVENOSA: raccomandazioni per la gestione dei casi di ipersensibilità

I medicinali contenenti ferro per via IV sono generalmente indicati nel trattamento di anemie ferroprive quando il trattamento per via orale risulti inefficace, in particolare nei pazienti sottoposti a dialisi per insufficienza renale, prima e dopo interventi chirurgici, o in caso di disturbi dell'assorbimento che interessano l'intestino.

I medicinali costituiti da ferro da somministrare per via endovenosa possono determinare gravi reazioni di ipersensibilità, compresa anafilassi, talvolta ad esito fatale, pertanto non devono essere somministrati in pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi dei suoi eccipienti ed in pazienti con ipersensibilità grave ad altri medicinali contenenti ferro per via parenterale. Il rischio di ipersensibilità risulta essere maggiore nei soggetti con allergie note e nei pazienti con patologie infiammatorie o del sistema immunitario, così come nei pazienti con anamnesi di asma grave, eczema o altra allergia atopica. In questi casi, il ferro per via endovenosa deve essere usato solo se si ritiene che il beneficio superi chiaramente il possibile rischio. Al fine di ridurre al minimo i rischi, si devono rispettare posologie e modalità di somministrazione descritte nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ogni singolo medicinale.

I pazienti devono essere strettamente monitorati per la comparsa di eventuali sintomi/segni di ipersensibilità durante e per almeno 30 minuti dopo ogni somministrazione IV di tali farmaci; il ferro per via IV deve essere somministrato solo quando siano immediatamente disponibili sia personale qualificato in grado di valutare e gestire reazioni anafilattiche/anafilattoidi, sia apparecchiature di rianimazione.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1135360/2021.05.25_com-AIFA_Medicinali_contenenti_ferro_per_via_endovenosa.pdf

03.06.2021_ INOmax(ossido di azoto): difficoltà nella chiusura delle valvole delle bombole dopo l'uso

INOmax, insieme a supporto ventilatorio e ad altri principi attivi idonei, è indicato per migliorare l'ossigenazione e ridurre la necessità di usare un ossigenatore extracorporeo a membrana, in neonati di 34 settimane di gestazione o più, affetti da insufficienza respiratoria ipossica associata ad evidenza clinica o ecocardiografica di ipertensione polmonare. INOmax è utilizzato inoltre come parte del trattamento dell'ipertensione polmonare peri- e post-operatoria negli adulti e nei neonati, lattanti, bambini ed adolescenti di età compresa tra 0 e 17 anni in concomitanza con intervento cardiocirurgico, onde ridurre selettivamente la pressione polmonare arteriosa e migliorare la funzionalità ventricolare destra e l'ossigenazione.

Recentemente, sono emerse segnalazioni di utenti che non sono stati in grado di chiudere in maniera corretta la bombola di INOmax dopo l'apertura, quando la bombola stessa non era del tutto vuota.

La stima percentuale delle bombole risultanti difettose è pari a 0,17%. Il malfunzionamento non influisce sull'erogazione di INOmax al paziente durante il trattamento e nonostante l'inconveniente per gli utenti, non si procederà con un ritiro in considerazione del rischio di carenza di un prodotto medicinale critico per i pazienti.

Si rammenta che la corretta somministrazione di INOmax non è influenzata dal malfunzionamento riportato ed infatti, non sono stati segnalati eventi avversi in pazienti trattati con le bombole di INOmax malfunzionanti.

Nel caso in cui si verifichi il malfunzionamento, si devono seguire i passaggi illustrati nella nota, il cui link è di seguito riportato.

È importante non provare a rimuovere il regolatore di pressione dalla valvola con la forza, oppure utilizzando strumenti, in quanto potrebbero verificarsi ustioni da freddo se si viene a contatto con l'apparecchiatura del regolatore di pressione mentre la connessione è ancora sotto pressione.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.06.03_NII_INOmax_IT.pdf

10.06.2021_ VENCLYXTO(venetoclax): misure di minimizzazione del rischio di TLS

Venetoclax è un inibitore selettivo del linfoma a cellule B-2 (BCL-2), una proteina che ripristina la morte cellulare programmata nelle cellule tumorali. Venclyxto è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica (CLL) precedentemente trattati come monoterapia o in

associazione a rituximab, oppure in associazione con obinutuzumab nei pazienti con CLL non trattati in precedenza.

La rapida riduzione del volume tumorale può portare ad anomalie metaboliche che talvolta possono progredire verso effetti clinicamente tossici, tra cui insufficienza renale, aritmie cardiache, crisi convulsive e morte (ovvero, TLS clinica). Alcuni di questi eventi si sono verificati in pazienti trattati con una dose singola di venetoclax da 20 mg (la dose più bassa utilizzata all'inizio della somministrazione e durante la fase di titolazione della dose) e in pazienti con rischio di TLS medio-basso.

L'RCP è stato revisionato per riflettere le raccomandazioni aggiornate e sottolineare l'importanza di una rigorosa osservanza delle misure di minimizzazione del rischio di TLS per tutti i pazienti affetti da CLL.

Al fine di ridurre al minimo il rischio di TLS in tutti i pazienti affetti da CLL, i medici prescrittori devono: valutare i fattori specifici del paziente per il livello di rischio di TLS, incluse comorbidità, in particolare riduzione della funzionalità renale, carico tumorale e splenomegalia, prima della prima dose di venetoclax; somministrare come profilassi idratazione e medicinali anti-iperuricemici a tutti i pazienti prima della prima dose di venetoclax; eseguire il monitoraggio delle analisi ematochimiche e la valutazione della categoria di carico tumorale; eseguire le indicazioni sulle modificazioni della dose e le azioni raccomandate in caso di alterazioni delle analisi ematochimiche o di sintomi indicativi di TLS correlata a venetoclax; fornire a ciascun paziente la Scheda per il paziente (che sarà distribuita ai medici ematologi e oncologi che prescrivono il medicinale). La Scheda conterrà informazioni sull'importanza dell'idratazione ed un elenco dei sintomi della TLS, per sollecitare azioni da parte del paziente, compreso il ricorso immediato all'assistenza medica nel caso in caso di presentazione dei sintomi.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021_06_10_NII_Venclyxto_IT.pdf

16.06.2021_CABAZITAXEL: rischio di errori terapeutici e di confusione con Jevtana

Cabazitaxel in combinazione con prednisone o prednisolone è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione, trattati in precedenza con un regime contenente docetaxel.

C'è il rischio di errori terapeutici dovuti alla presenza sul mercato di differenti presentazioni di cabazitaxel: Cabazitaxel Accord (20 mg/ml) e Jevtana (60 mg/1,5 ml), il primo richiede un processo di diluizione in un'unica fase, il secondo necessita di una diluizione in due fasi.

Una confusione tra i prodotti può portare ad errori terapeutici come il rischio associato al sovradosaggio e conseguente esacerbazione di reazioni avverse quali soppressione del midollo osseo e disturbi gastrointestinali che possono causare un esito fatale. D'altro canto, si può incorrere nel rischio associato ad un sotto-dosaggio, con successiva risposta non ottimale alla terapia, conseguente possibilità di resistenza alla chemioterapia del cancro e risposta clinica ridotta.

È opportuno quindi verificare sempre attentamente quale prodotto viene utilizzato e le istruzioni di diluizione, per assicurarsi che il paziente riceva la dose corretta di cabazitaxel.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.06.16_NII_cabazitaxel_IT.pdf

- COMUNICAZIONI EMA/AIFA -

23.04.2021_ IFOSFAMIDE: i benefici delle soluzioni continuano a superare i rischi

Ifosfamide è indicata per il trattamento di diversi tumori, inclusi vari tumori solidi e linfomi. La somministrazione è endovenosa ed è autorizzata come soluzione pronta, concentrato per soluzione e polvere per soluzione per infusione in Germania e Francia, mentre nella maggior parte degli altri Stati membri dell'UE è disponibile solo come polvere per soluzione per infusione.

Dal momento che due recenti studi avevano evidenziato un maggior rischio di encefalopatia (disturbi cerebrali) legato ad ifosfamide soluzione rispetto alla forma in polvere, PRAC ha avviato una revisione.

Il Comitato per la Sicurezza dell'EMA (PRAC) ha considerato tutti i dati disponibili ed ha concluso che l'aumento del rischio di encefalopatia con ifosfamide fornita in soluzione non poteva essere né confermato né escluso, a causa delle limitazioni dei dati.

La tossicità a carico del Sistema Nervoso Centrale (SNC) indotta dall'ifosfamide può manifestarsi entro poche ore o pochi giorni dalla somministrazione e, nella maggior parte dei casi, si risolve entro 48-72 ore dall'interruzione del trattamento. In aggiunta, l'encefalopatia indotta da ifosfamide è un rischio noto, molto comune ed è generalmente reversibile.

È importante che i pazienti siano attentamente monitorati per i sintomi di encefalopatia (confusione, sonnolenza, coma, allucinazioni, visione offuscata, incontinenza urinaria e convulsioni).

A causa dei potenziali effetti additivi, i medicinali che agiscono sul SNC (come antiemetici, sedativi, narcotici o antistaminici) devono essere usati con particolare cautela o, se necessario, interrotti in caso di encefalopatia indotta da ifosfamide. Inoltre, la tossicità sul SNC sembra essere dose-dipendente (tra i fattori di rischio rientrano ipoalbuminemia, funzionalità renale compromessa, trattamenti nefrotossici precedenti o concomitanti)

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289823/2021.04.23_com-EMA_ifosfamide_IT.pdf

Nel ricordare agli operatori sanitari della **regione Abruzzo** l'importanza della segnalazione di reazioni avverse in accordo con il Sistema nazionale di segnalazione spontanea, si raccomanda la modalità online attraverso la piattaforma vigifarmco, in alternativa le schede compilate devono essere inviate alle caselle postali dei rispettivi Responsabili locali (disponibili su <https://www.crfv-abruzzo.it/?modulo=home> oppure <https://www.aifa.gov.it/web/guest/responsabili-farmacovigilanza>)
In alternativa le schede di segnalazione possono essere inviate alla casella del CRFV (**crfv@aslteramo.it**)



CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA ABRUZZO

Sant'Omero
via alla Salara s.n.c.

Ruolo			
Responsabile	Ilenia Senesi	0861. 888550	ilenia.senesi@aslteramo.it
Farmacista	Ilenia De Carlo	0861. 888522	ilenia.decarlo@aslteramo.it
Referente Vaccinovigilanza	Francesca Sanità		francesca.sanita@ausl.pe.it
			crfv@aslteramo.it