



### **AIFA – Nota Informativa Importante sugli inibitori della tirosin-chinasi BCR-ABL.**

Si sono verificati dei casi di riattivazione del virus dell'epatite B (HBV) in pazienti portatori cronici di HBV, dopo la somministrazione di inibitori della tirosin-chinasi (TKIs) BCR-ABL (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib).

Alcuni casi di riattivazione di HBV hanno determinato insufficienza epatica acuta o epatite fulminante, che hanno portato a trapianto di fegato o a esito fatale.

La riattivazione dell'HBV è considerata un effetto di classe dei farmaci TKIs BCRABL, sebbene, ad oggi, non siano noti il meccanismo e la frequenza della riattivazione dell'HBV durante l'esposizione.

Sono state, pertanto, diramate le seguenti raccomandazioni:

- i pazienti devono essere sottoposti a test per la ricerca di infezioni da HBV prima di iniziare il trattamento con TKIs BCR-ABL;
- devono essere consultati medici esperti in patologie epatiche e nel trattamento dell'epatite B, prima di iniziare il trattamento in pazienti positivi ai test sierologici per HBV (inclusi quelli con la malattia in fase attiva) e, durante il trattamento, in quei pazienti che risultino positivi per infezioni da HBV;
- i pazienti portatori di HBV che necessitano di trattamento con TKIs BCR-ABL devono essere monitorati con particolare attenzione per segni e sintomi di infezione attiva da HBV per l'intera durata della terapia e per diversi mesi dopo la fine della terapia.

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

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/DHPC\\_Tirosin\\_chinasi\\_inibitori\\_11.04.2016.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/DHPC_Tirosin_chinasi_inibitori_11.04.2016.pdf)

### **AIFA – Nota Informativa Importante su apomorfina cloridrato (Apofin® e Apofin Stylo®).**

I pazienti trattati con apomorfina necessitano di solito di iniziare il domperidone almeno due giorni prima l'inizio della terapia. Il domperidone deve essere titolato alla più bassa dose efficace e sospeso il prima possibile. Prima di iniziare la terapia concomitante con domperidone ed apomorfina, si devono attentamente valutare i fattori di rischio individuali per allungamento dell'intervallo QT per assicurarsi che i benefici superino i rischi, come sarà indicato al paragrafo 4.4 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Poiché l'apomorfina, in particolar modo ad alte dosi, può aumentare il rischio di prolungamento del QT, è richiesta cautela nel trattamento di pazienti con fattori di rischio per torsione di punta. Quando apomorfina è utilizzata in associazione con domperidone, prima di iniziare il trattamento e durante il trattamento stesso si devono attentamente valutare i fattori di rischio individuale per allungamento dell'intervallo QT. Importanti fattori di rischio sono: gravi patologie cardiologiche sottostanti come lo scompenso cardiaco congestizio; grave insufficienza epatica e significative alterazioni a carico degli elettroliti. Inoltre, bisogna tener conto di altre terapie che alterano il bilancio degli elettroliti, interferiscono con il metabolismo del CYP3A4 ed influenzano l'intervallo QT.

È consigliabile monitorare l'effetto sull'intervallo QTc per mezzo di un ECG che deve essere eseguito:

- prima dell'inizio del trattamento con domperidone;
- durante la fase iniziale del trattamento;
- successivamente, se clinicamente indicato.



I pazienti devono essere istruiti a segnalare eventuali sintomi cardiaci (p. es. palpitazioni, sincope) ed eventuali variazioni cliniche che potrebbero portare a ipokaliemia, come episodi di gastroenterite o inizio di una terapia diuretica. Ad ogni visita medica, i fattori di rischio dovrebbero essere rivalutati.

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

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/DHPC\\_Apomorfina\\_19.04.2016.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/DHPC_Apomorfina_19.04.2016.pdf)

## **AIFA – Nota Informativa Importante su pomalidomide (Imnovid®).**

L'Agenzia Italiana del Farmaco ha diramato nuove e importanti raccomandazioni su pomalidomide, in particolare in merito alla valutazione dello status dell'epatite B prima di iniziare il trattamento.

Nei pazienti con pregressa infezione da virus dell'epatite B è stata riportata, con frequenza rara, una riattivazione dell'epatite B in seguito al trattamento con pomalidomide più desametasone.

In alcuni di questi casi è stato riscontrato lo sviluppo di insufficienza epatica acuta, che ha comportato l'interruzione del trattamento con pomalidomide.

Alla luce di ciò, prima di iniziare il trattamento con pomalidomide deve essere valutato lo status dell'epatite B.

Per i pazienti che risultano positivi al test per l'infezione da HBV, si raccomanda un consulto con un medico specializzato nel trattamento dell'epatite B.

È necessaria una particolare cautela nell'utilizzo di pomalidomide in associazione a desametasone in pazienti con pregressa infezione da HBV, compresi i pazienti che sono anti-HBc positivi ma HBsAg negativi.

I pazienti con pregressa infezione devono essere controllati attentamente durante la terapia per rilevare la comparsa di segni e sintomi di infezione da HBV attiva.

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

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Imnovid-DHPC\\_2016\\_22.04.2016.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Imnovid-DHPC_2016_22.04.2016.pdf)

## **EMA – Comunicazione sugli antivirali ad azione diretta per l'epatite C.**

Gli antivirali ad azione diretta (Daklinza®, Exviera®, Harvoni®, Olysio®, Sovaldi® e Viekirax®) sono farmaci importanti per il trattamento dell'epatite C cronica e possono essere utilizzati senza interferoni, i quali sono meno tollerati. Fino a poco tempo fa, gli interferoni rientravano nei regimi di trattamento per l'epatite C; è noto che gli interferoni agiscono contro il virus sia dell'epatite B che C, che possono essere presenti allo stesso tempo in alcuni pazienti.

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha iniziato una revisione di questi medicinali in seguito a casi di riattivazione di epatite B in pazienti infettati con virus dell'epatite B e C, e che sono stati trattati con antivirali ad azione diretta per l'epatite C. Per riattivazione dell'epatite B si intende una ricomparsa di infezione attiva in pazienti in cui l'infezione da epatite B era stata inattivata.

La revisione valuterà l'entità della riattivazione dell'epatite B in pazienti trattati con farmaci antivirali ad azione diretta per la terapia dell'epatite C e valuterà se saranno necessarie misure per ottimizzare il trattamento.

Inoltre, da aprile 2016, sono disponibili i dati di uno studio relativo al rischio di ricomparsa di cancro al fegato (carcinoma epatocellulare) in pazienti che erano stati trattati con antivirali ad azione diretta per l'epatite C. Lo studio ha suggerito che questi pazienti erano a rischio di una precoce ricomparsa del cancro rispetto ai pazienti con epatite C che non erano stati trattati con antivirali ad azione diretta.



Lo scopo della revisione in corso, è stato quindi esteso per valutare anche il rischio di cancro al fegato con questi farmaci.

### **Comunicazione EMA**

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/IT\\_Direct-acting\\_antivirals\\_for\\_Hepatitis\\_C\\_15.04.2016.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/IT_Direct-acting_antivirals_for_Hepatitis_C_15.04.2016.pdf)

## **EMA – Comunicazione sull'uso dei corticosteroidi inalatori.**

L'EMA ha concluso la rivalutazione del rischio noto di polmonite nei pazienti che assumono farmaci inalatori contenenti corticosteroidi (v. *News di Farmacovigilanza n° 5/2016*) per il trattamento della malattia polmonare cronica ostruttiva (BPCO).

La BPCO è una malattia a lungo termine dei polmoni in cui le vie aeree e gli alveoli polmonari diventano danneggiati o bloccati, causando difficoltà nella respirazione. I corticosteroidi per uso inalatorio sono ampiamente utilizzati nell'Unione Europea (UE) per il trattamento della BPCO e la polmonite è un effetto indesiderato comune con questo trattamento.

A seguito della rivalutazione dei dati disponibili, l'EMA ha confermato il rischio di polmonite associato all'uso dei corticosteroidi per via inalatoria (ICS) nei pazienti con BPCO. Non ci sono evidenze cliniche conclusive riguardo alle differenze nell'entità del rischio intra-classe tra i vari prodotti ICS.

Vi è qualche evidenza di un aumentato rischio di polmonite all'aumentare della dose di steroidi assunta, ma questo non è stato dimostrato in modo conclusivo in tutti gli studi.

Le informazioni di sicurezza degli stampati di tutti i medicinali di questa classe saranno aggiornate per riflettere le attuali conoscenze sul rischio di polmonite.

Gli operatori sanitari devono prestare molta attenzione per il possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO in quanto le manifestazioni cliniche di tali infezioni si sovrappongono ai sintomi di riacutizzazione della BPCO.

I pazienti devono essere avvisati di riferire qualsiasi aumento delle difficoltà respiratorie o altri sintomi indicativi di infezione.

La rivalutazione dell'Agenzia ha incluso dati pubblicati da studi clinici randomizzati controllati e da una serie di meta-analisi, così come da studi osservazionali. Non ci sono studi clinici che hanno confrontato direttamente testa a testa il rischio di polmonite fra i vari ICS ed è disponibile solo un confronto indiretto nelle meta-analisi/revisioni sistematiche o in alcuni studi osservazionali. A causa della variabilità dei dati clinici e delle molteplici incertezze metodologiche fra gli studi, questo non fornisce evidenze conclusive relative a differenze intra-classe nella grandezza del rischio.

### **Comunicazione EMA**

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/IT\\_Inhaled\\_corticosteroids\\_Art\\_31\\_29.04.2016.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/IT_Inhaled_corticosteroids_Art_31_29.04.2016.pdf)

## **EMA – Comunicazione sullo sviluppo di inibitori in pazienti affetti da emofilia A.**

Il Comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha concluso la revisione di una meta-analisi di dati provenienti da tre studi osservazionali per valutare il rischio che si sviluppino anticorpi nei confronti di prodotti a base di fattore VIII ricombinante, in pazienti con grave emofilia A (livelli di fattore VIII <1 %) precedentemente non sottoposti a terapie (denominati con l'acronimo PUPs, previously untreated patients).

Lo sviluppo di inibitori è considerato la complicanza più grave e impegnativa nel trattamento dell'emofilia A. Solitamente, lo sviluppo di inibitori, che è associato ad una riduzione di efficacia dell'effetto emostatico del fattore VIII, si verifica durante la fase iniziale di esposizione al fattore VIII (cioè nei bambini piccoli).



I risultati di tre ampi studi multicentrici di coorte pubblicati nel 2013 e nel 2014 mostravano un aumento del rischio per lo sviluppo di inibitori in seguito a trattamento con Kogenate® Bayer ed Helixate® NexGen nei pazienti con grave emofilia A precedentemente non sottoposti a terapie.

Il PRAC concorda che, nel complesso, le evidenze attualmente disponibili non confermano che Kogenate® Bayer ed Helixate® NexGen siano associati ad un aumentato rischio di sviluppare inibitori del fattore VIII, rispetto ad altri prodotti a base di fattore VIII ricombinante, in pazienti precedentemente non trattati. Queste conclusioni sono in linea con le precedenti conclusioni tratte dal PRAC nell'ambito della revisione effettuata su Kogenate® Bayer ed Helixate® NexGen nel 2013.

***Comunicazione EMA***

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Recombinant\\_factor\\_VIII-IT.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Recombinant_factor_VIII-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/organizzazione/farmaceutica/farmacovigilanza>***