



Dipartimento Interaziendale Farmaceutico
ASP PALERMO - Via Pindemonte N. 88 - Palermo
dipfarmaco@asppalermo.org
farmacovigilanza@asppalermo.org

Monitoraggio della sicurezza del farmaco

Come rilevare i possibili alert

GLI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER LE ADR
LE AVVERTENZE D'USO E LE INTERAZIONI DA MONITORARE
GLI SCHEMI POSOLOGICI PER LE POPOLAZIONI SPECIALI
GLI EFFETTI INDESIDERATI

3

**NUOVI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELLA
IPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA O DISLIPIDEMIA MISTA**

Dr.ssa *Angelica Listro*, Monitor di Farmacovigilanza

Dr.ssa *Dominici Serena*, Responsabile Aziendale di Farmacovigilanza (RLFV)
Dr. *Pastorello Maurizio*, Direttore del Dipartimento Interaziendale Farmaceutico

OBIETTIVO

Al fine di potenziare il profilo di efficacia e sicurezza delle terapie assunte da un paziente, che sempre più spesso presenta comorbidità e politerapie, è opportuno stabilire periodici monitoraggi anche attraverso peculiari analisi dei parametri ematochimici, verificando altresì il rispetto delle avvertenze d'uso e le possibili interazioni farmacologiche che possono incidere sul profilo di tollerabilità del farmaco.

In questo contesto il Dipartimento Interaziendale Farmaceutico ha avviato delle attività mirate all'implementazione della Farmacovigilanza di prossimità atte all'identificazione precoce degli *alert*.

Suddette attività si articolano attraverso:

➤ **il Monitoraggio farmaceutico**

analisi delle terapie assunte per singolo paziente, i relativi schemi posologici prescritti, l'aderenza alla terapia, gli *switch* di terapia e delle interruzioni dei trattamenti. Al termine viene elaborato un documento per il curante con le possibili interazioni farmacologiche tra le specialità assunte dal paziente e i sintomi clinici da identificare precocemente.

➤ **Elementi di monitoraggio per la sicurezza di un farmaco**

elaborazione di opuscoli smart che mettono in evidenza, per singola classe di farmaci, i parametri ematochimici da monitorare, le interazioni farmacologiche e gli effetti indesiderati, comuni, non comuni, rari e non noti estrapolati dalle RCP dei singoli principi attivi.

Obiettivo di questo opuscolo è fornire al medico e al farmacista un pratico supporto per impostare periodiche verifiche sul profilo di sicurezza e di tollerabilità nella terapia assunta dal paziente.

Se durante il monitoraggio l'operatore sanitario dovesse identificare una reazione avversa (ADR, *Adverse Drug Reaction*), si ribadisce l'importanza di procedere alla segnalazione, anche se si ha solo il sospetto di una possibile correlazione tra farmaco e reazione avversa.

La segnalazione di una sospetta ADR, reazioni note e non note, gravi e non gravi, consente di ottenere informazioni sulla sicurezza di farmaci e vaccini e permette di individuare "segnali" di allarme ad essi correlati.

Come segnalare:

- ☑ **Direttamente on-line sul [sito AIFA](https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/)**
<https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>
- ☑ **Inviando apposita modulistica**, scaricabile dal sito, al RLFV dell'ASP di Palermo
farmacovigilanza@asppalermo.org - **0917033311**

Classe terapeutica in evidenza

Nonostante le raccomandazioni delle linee guida nazionali e internazionali di utilizzare le statine come terapia ipolipemizzante di prima linea per la prevenzione delle ASCVD, il rischio residuo clinicamente rilevante di ASCVD, come osservato nella pratica clinica quotidiana, sottolinea la necessità di terapie aggiuntive (1). Le terapie emergenti offrono opzioni per un'ulteriore riduzione di colesterolo LDL, con meccanismi farmacodinamici alternativi.

L'**acido bempedoico** agisce come profarmaco (attivazione intracellulare) inibendo la biosintesi dell'adenosina trifosfato-citrato liasi (ACL) e di conseguenza il colesterolo, portando ad un aumento dell'espressione dei recettori LDL e aumentando la *clearance* plasmatica delle lipoproteine a bassa densità (LDL-C) (2). Anche l'**associazione acido bempedoico/ezetimibe** rappresenta un valido approccio per il trattamento dell'ipercolesterolemia e ha raggiunto risultati promettenti in un vasto numero di studi clinici randomizzati (3).

Inoltre, terapia a base di piccoli RNA interferenti (siRNA sintetici) di prima classe si impegnano nella via di interferenza dell'RNA endogeno (RNAi) e impediscono l'espressione di geni selezionati. **Inclisiran** è un siRNA sintetico a lunga durata d'azione che ha come bersaglio l'mRNA della proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9) (4). Questo è il *target* biologico selettivo anche per nuovi trattamenti con anticorpi monoclonali come **alirocumab** ed **evolocumab** (5).

Infine, **lomitapide** è un inibitore selettivo della proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi (MTP), in grado di ridurre la secrezione di lipoproteine e le concentrazioni circolanti di lipidi trasportati da lipoproteine, inclusi colesterolo e trigliceridi (6).

Queste nuove strategie terapeutiche contribuiranno ad ottenere un significativo beneficio clinico in pazienti con: dislipidemie severe resistenti ai trattamenti già disponibili, pregresse manifestazioni di intolleranze/effetti avversi a trattamenti di prima linea e significativo rischio residuo di malattia aterosclerotica nonostante una buona risposta ai trattamenti standard(1).

Descriveremo brevemente il profilo di sicurezza di alcuni dei farmaci ipolipemizzanti in fascia A-PHT per il trattamento dell'ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista, soggetti a monitoraggio supplementare da parte delle Autorità Regolatorie ▼ (7).

(1) http://www.sefap.it/web/upload/GIFF2022-1_5_15.pdf / (SEFAP Magazine)

(2) Masana Marin L, et al. Acido bempedoico. Meccanismo d'azione e proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche. *Clin Investig Arterioscler.* 2021 maggio; 33 Suppl 1:53-57.

(3) Pirillo A, et al. Nuove conoscenze sul ruolo dell'acido bempedoico e dell'ezetimibe nel trattamento dell'ipercolesterolemia. *Curr Opin endocrinol diabete obes.* 1 aprile 2022; 29(2):161-166.

(4) Agnello YN. Inclisiran: Prima approvazione. *Droghe.* 2021 febbraio; 81(3):389-395.

(5) Guedeney P, et al. Efficacia e sicurezza di alirocumab ed evolocumab: una revisione sistematica e una meta-analisi di studi randomizzati controllati. *Eur Heart J.* 12 febbraio 2022; 43(7):E17-E25.

(6) Alonso R, et al. Lomitapide: una revisione del suo uso clinico, efficacia e tollerabilità. *Nucleo Evid.* 1 luglio 2019;14:19-30.

(7) <https://www.aifa.gov.it/en/monitoraggio-addizionale> / (AIFA)

Per qualsiasi approfondimento si invia a consultare le singole RCP

ATC (C10AX15) - ACIDO BEMPEDOICO (PA) 28CPR RIV 180MG

TEST EMATOLOGICI/STRUMENTALI RACCOMANDATI

SOSPETTA COMPROMISSIONE

EPATO-BILIARE	RENALE
Aspartato transaminasi (AST) Alanina amino transferasi (ALT) Gamma glutamil transferasi (GGT) Bilirubina totale (diretta/indiretta)	Velocità di filtrato glomerulare (eGFR) Azoto ureico ematico (BUN) Creatinina sierica
MUSCOLO-SCHELETRICA	METABOLICA
Creatinfosfo-chinasi (CPK) Esame delle urine (Mioglobinuria)	Acido urico sierico
EMODINAMICA	
Ematocrito completo - Emoglobina (Hb)	
<i>Eventuali altri test a discrezione del Clinico</i>	

AVVERTENZE D'USO

CONTROINDICATO	EVITARE
<ul style="list-style-type: none"> • Età < 18 anni • Gravidanza e allattamento • Rabdomiolisi associata o meno a insufficienza renale acuta secondaria alla mioglobinuria • Miopatia confermata da un livello di CPK > 10 x ULN • Iperuricemia e sintomi di gotta • Aumento delle transaminasi > 3 x ULN • Compromissione renale severa (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) • Problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da <i>deficit</i> totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio <p>Consigliata sospensione del trattamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Miopatia con dolore muscolare, dolorabilità o debolezza • Donne in età fertile non in trattamento con contraccettivi
	CAUTELA
	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con malattia renale allo stadio terminale in dialisi <p>Opportuno un monitoraggio addizionale delle reazioni avverse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Compromissione epatica severa (<i>Child-Pugh C</i>) <p>Si devono considerare prove di funzionalità epatica periodiche</p>

INDICAZIONI SCHEMI POSOLOGICI POPOLAZIONE SPECIALE

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti

ANZIANI (età ≥ 65 anni)
 COMPROMISSIONE RENALE LIEVE O MODERATA (eGFR 89-30 mL/min)
 COMPROMISSIONE EPATICA LIEVE O MODERATA (*Child-Pugh A o B*)

INTERAZIONI FARMACEUTICHE

EFFETTI DI ALTRI MEDICINALI SULL'ACIDO BEMPEDOICO	EFFETTI DELL'ACIDO BEMPEDOICO SU ALTRI MEDICINALI
Aumento concentrazioni di acido bempedoico da inibitori della glucuronoconiugazione	Aumento concentrazioni medicinali substrati per OATP1B1 o OATP1B3 Aumento da 1.4 fino a 2 volte l'AUC di statine/ezetimibe

Esempi

Probenecid, tacrolimus, claritromicina, antimicotici azolici, naprossene	Bosentan, fimasartan, asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir Simvastatina 20mg (max.40mg in pazienti con ipercolesterolemia severa e ad alto rischio di complicanze cardiovascolari), Atorvastatina 80mg, Pravastatina 80 mg, Rosuvastatina 40 mg e Ezetimibe 10mg
--	---

L'acido bempedoico non ha avuto alcun effetto FC/FD

METFORMINA
CONTRACCETTIVI ORALI NORETINDRONE/ETINILESTRADIOLO

EFFETTI INDESIDERATI

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI (SOC)	REAZIONI AVVERSE (ADRs)	CATEGORIE DI FREQUENZA
PATOLOGIE DEL SISTEMA EMOLINFOPOIETICO	Anemia	COMUNE
	Emoglobina diminuita	NON COMUNE
DISTURBI DEL METABOLISMO E DELLA NUTRIZIONE	Gotta	COMUNE
	Iperuricemia	COMUNE
PATOLOGIE EPATOBILIARI	ALT aumentata	COMUNE
	AST aumentata	NON COMUNE
	Test della funzionalità epatica aumentato	NON COMUNE
PATOLOGIE DEL SISTEMA MUSCOLOSCELETRICO E DEL TESSUTO CONNETTIVO	Dolore agli arti	COMUNE

PATOLOGIE RENALI E URINARIE	Creatinina aumentata	NON COMUNE
	Urea ematica aumentata	NON COMUNE
	eGFR ridotta	NON COMUNE

ATC (C10AX10) -AC. BEMPEDOICO/EZETIMIBE (PA) 28CPR RIV 180MG+10MG

TEST EMATOLOGICI/ST 5 NTALI RACCOMANDATI

SOSPETTA COMPROMISSIONE

EPATO-BILIARE		RENALE	
Aspartato transaminasi (AST) Alanina amino transferasi (ALT) Gamma glutamil transferasi (GGT) Bilirubina totale (diretta/indiretta) <u>Se necessario</u> ECG/TAC addome per rischio litogeno (dotti biliari/cistifellea)		Velocità di filtrato glomerulare (eGFR) Azoto ureico ematico (BUN) Creatinina sierica	
		MUSCOLO-SCHELETRICA	
		Creatinfosfo-chinasi (CPK) Esame delle urine (Mioglobinuria)	
EMODINAMICA		METABOLICA	
Ematocrito Emoglobina (Hb) Conta piastrinica (PLT)	Tempo di protrombina (PT) e tromboplastina parziale attiva (aPTT)	Acido urico sierico	
		PANCREATICA	
		Lipasi Alfa-amilasi	
<i>Eventuali altri test a discrezione del Clinico</i>			

AVVERTENZE D'USO

CONTROINDICATO	EVITARE
Come menzionato in precedenza (<i>si rimanda alla pag. 4</i>) +	Come menzionato in precedenza (<i>si rimanda alla pag. 4</i>)
<ul style="list-style-type: none"> Compromissione epatica moderata (Child-Pugh B) o severa (Child-Pugh C) Consigliata sospensione del trattamento	CAUTELA <ul style="list-style-type: none"> Pazienti con malattia renale allo stadio terminale in dialisi Opportuno un monitoraggio addizionale delle reazioni avverse

INDICAZIONI SCHEMI POSOLOGICI POPOLAZIONE SPECIALE

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti

ANZIANI (età ≥ 65 anni)
 COMPROMISSIONE RENALE LIEVE O MODERATA (eGFR 89-30 mL/min)
 COMPROMISSIONE EPATICA LIEVE (*Child-Pugh A*)

INTERAZIONI FARMACEUTICHE

EFFETTI DI ALTRI MEDICINALI SU C10AX10	EFFETTI DI C10AX10 SU ALTRI MEDICINALI
Come menzionato in precedenza	Come menzionato in precedenza

(si rimanda alla pag. 5) + Aumento concentrazioni ezetimibe da Fibrati – Ciclosporina - Colestiramina	(si rimanda alla pag. 5) + Aumento dell'INR da ezetimibe Anticoagulanti
Esempi	
Fenofibrato o gemfibrozil	Warfarin o fluindione

EFFETTI INDESIDERATI

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI (SOC)	REAZIONI AVVERSE (ADRs)	CATEGORIE DI FREQUENZA
SISTEMA EMOLINFOPOIETICO	Anemia, Hb ridotta	COMUNE
	Trombocitopenia	NON NOTA
DISTURBI DEL METABOLISMO E DELLA NUTRIZIONE	Gotta, Iperuricemia	COMUNE
	Appetito ridotto	
PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO	Capogiro, Cefalea	COMUNE
	Parestesia	NON NOTA
PATOLOGIE VASCOLARI	Ipertensione	COMUNE
	Vampata di calore	NON COMUNE
PATOLOGIE RESPIRATORIE, TORACICHE E MEDIASTINICHE	Tosse	COMUNE
	Dispnea	NON COMUNE
PATOLOGIE GASTROINTESTINALI	Stipsi, Diarrea, Dolore addominale, Nausea, Bocca secca, Flatulenza, Gastrite	COMUNE
	Dispepsia, MRGE	NON COMUNE
	Pancreatite	NON NOTA
PATOLOGIE EPATOBILIARI	ALT e test funzionalità epatica aumentato	COMUNE
	AST aumentato	NON COMUNE
	Epatite, Colelitiasi, Colecistite	NON NOTA
PATOLOGIE DEL SISTEMA MUSCOLOSCHIELETRICO E DEL TESSUTO CONNETTIVO	Mal di schiena, Spasmi, Mialgia, Dolore a un arto, Artralgia, CPK aumentata	COMUNE
	Dolore al collo, Debolezza	NON COMUNE
	Miopatia/rabdomiolisi	NON NOTA
PATOLOGIE RENALI E URINARIE	Creatinina aumentata	COMUNE
	Urea ematica aumentata, eGFR ridotta	NON COMUNE
PATOLOGIE SISTEMICHE	Stanchezza, Astenia	COMUNE
	Dolore, Edema periferico	NON COMUNE
DISTURBI DEL SISTEMA IMMUNITARIO	Ipersensibilità, eruzione cutanea, orticaria, anafilassi, angioedema	NON NOTA
DISTURBI PSICHIATRICI	Depressione	NON NOTA
PATOLOGIE DELLA CUTE	Prurito	NON COMUNE
	Eritema multiforme	NON NOTA

ATC (C10AX10) - INCLISIRAN (PA) SC

1SIR 1,5ML 284MG –1SIR 1,5ML284MG+COPR

TEST EMATOLOGICI/STRUMENTALI RACCOMANDATI

MONITORAGGIO PROFILO

EPATO-BILIARE	RENALE
Aspartato transaminasi (AST) Alanina amino transferasi(ALT) Gamma glutamil transferasi (GGT) Bilirubina totale (diretta/indiretta)	Velocità di filtrato glomerulare (eGFR) Azoto ureico ematico (BUN) Creatinina sierica
IMMUNOGENICO	
ADA (<i>Anti-Drug Antibodies</i>), inclusi gli NAb (<i>neutralising antibodies</i>)	
<i>Eventuali altri test a discrezione del Clinico</i>	

AVVERTENZE D'USO

CONTROINDICATO	CAUTELE	
<ul style="list-style-type: none"> Età < 18 anni Gravidanza e allattamento Compromissione epatica severa (<i>Child-Pugh</i> classe C) Consigliata interruzione del trattamento 	<ul style="list-style-type: none"> Compromissione renale severa (GFR 29-15 mL/min e GFR <15 mL/min o dialisi) 	<ul style="list-style-type: none"> L'emodialisi non deve essere praticata per almeno 72 ore dopo la somministrazione di inclisiran.

INDICAZIONI SCHEMI POSOLOGICI POPOLAZIONE SPECIALE

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti

ANZIANI (età ≥ 65 anni)
 COMPROMISSIONE RENALE LIEVE O MODERATA (eGFR 89-30 mL/min)
 COMPROMISSIONE EPATICA LIEVE O MODERATA (*Child-Pugh* A o B)

EVENTUALI VARIAZIONI POSOLOGICHE IN CASI PARTICOLARI

DOSE DIMENTICATA	Da meno di 3 mesi	Schema di trattamento originale
	Da più di 3 mesi	Nuovo schema di trattamento: inizio, a 3 mesi e successivamente ogni 6 mesi
TRATTAMENTO DI TRANSIZIONE DA ANTICORPI MONOCLONALI INIBITORI DI PCSK9	Somministrato immediatamente dopo l'ultima dose di un anticorpo monoclonale inibitore di PCSK9.	
	Somministrato entro 2 settimane dopo l'ultima dose di un anticorpo monoclonale inibitore di PCSK9	

INTERAZIONI FARMACEUTICHE

Si prevede che **non** abbia **interazioni clinicamente significative** con altri medicinali, per i seguenti motivi:

- **NON** È UN SUBSTRATO PER I COMUNI TRASPORTATORI DI MEDICINALI
- **NON** È UN SUBSTRATO PER IL CITOCROMO P450
- **NON** È UN INIBITORE O INDUTTORE DEGLI ENZIMI DEL CITOCROMO P450 O DI TRASPORTATORI COMUNI AD ALTRI MEDICINALI
- **NON** SI PREVEDONO INTERAZIONI CLINICAMENTE SIGNIFICATIVE CON ATORVASTATINA, ROSUVASTATINA O CON ALTRE STATINE

EFFETTI INDESIDERATI

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI (SOC)	REAZIONI AVVERSE (ADRs)	CATEGORIE DI FREQUENZA
PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE	Reazioni avverse in sede di iniezione ¹	COMUNE

¹ DESCRIZIONE DELLE ADRs DA STUDI REGISTRATIVI

Negli studi registrativi si sono verificate reazioni in sede di iniezione nell'8,2% e nell'1,8% dei pazienti trattati rispettivamente con inclisiran e placebo.

In ciascun gruppo la proporzione di pazienti che ha interrotto la terapia a causa di reazioni avverse in sede di iniezione è stata rispettivamente dello 0,2% e dello 0,0%.

Tutte le reazioni avverse sono state di **intensità lieve o moderata, transitorie** e si sono **risolte senza sequele**.

Le reazioni avverse che si sono manifestate più frequentemente in sede di iniezione in pazienti trattati con inclisiran sono state:

- reazioni in sede di iniezione (3,1%),
- dolore in sede di iniezione (2,2%),
- eritema in sede di iniezione (1,6%),
- eruzione cutanea in sede di iniezione (0,7%).

ATC (C10AX14) - ALIROCUMAB (PA) SC
1PEN 75MG 1ML - 1PEN 150MG 1ML - 2PEN 75MG 1ML - 2PEN 150MG 1ML

TEST EMATOLOGICI/STRUMENTALI RACCOMANDATI

MONITORAGGIO PROFILO

EPATO-BILIARE	RENALE
Aspartato transaminasi (AST) Alanina amino transferasi(ALT) Gamma glutamil transferasi (GGT) Bilirubina totale (diretta/indiretta)	Velocità di filtrato glomerulare (eGFR) Azoto ureico ematico (BUN) Creatinina sierica
IMMUNOGENICO	
ADA (<i>Anti-Drug Antibodies</i>), inclusi gli NAb (<i>neutralising antibodies</i>)	
<i>Eventuali altri test a discrezione del Clinico</i>	

AVVERTENZE D'USO

CONTROINDICATO	CAUTELA
<ul style="list-style-type: none"> • Età < 18 anni • Gravidanza e allattamento • Compromissione epatica severa (<i>Child-Pugh</i> classe C) • Reazioni allergiche <p>Consigliata interruzione del trattamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Compromissione renale severa (GFR 29-15 mL/min e GFR <15mL/min o dialisi) • Donne in età fertile non in trattamento con contraccettivi

INDICAZIONI SCHEMI POSOLOGICI POPOLAZIONE SPECIALE

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti

ANZIANI (età ≥ 65 anni) – Variazioni di peso (peso corporeo ridotto)
 COMPROMISSIONE RENALE LIEVE O MODERATA (eGFR 89-30 mL/min)
 COMPROMISSIONE EPATICA LIEVE O MODERATA (*Child-Pugh* A o B)

INTERAZIONI FARMACEUTICHE

EFFETTI DI ALTRI MEDICINALI SU ALIROCUMAB	EFFETTI DI ALIROCUMAB SU ALTRI MEDICINALI
<p>Statine ed ezetimibe aumento la <i>clearance target</i>-mediata e inducono una ridotta esposizione sistemica ad alirocumab</p>	<p>Non si prevedono effetti farmacocinetici di alirocumab su altri medicinali e nessun effetto sugli enzimi del citocromo P450</p>

EFFETTI INDESIDERATI

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI (SOC)	REAZIONI AVVERSE (ADRs)	CATEGORIE DI FREQUENZA
DISTURBI DEL SISTEMA IMMUNITARIO	Ipersensibilità, vasculite da ipersensibilità ¹	RARO
PATOLOGIE RESPIRATORIE, TORACICHE E MEDIASTINICHE	Segni e sintomi delle alte vie respiratorie, compresi <u>dolore orofaringeo, rinorrea, starnuti</u>	COMUNE
PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	Prurito ¹	COMUNE
	Orticaria, eczema nummulare ¹	RARO
	Angioedema ¹	NON NOTA
PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE	Reazioni nel sito d'iniezione compresi <u>eritema/rossore, prurito, gonfiore e dolore/indolenzimento</u>	COMUNE
	Sindrome simil-influenzale	NON NOTA

¹ PRESTARE ATTENZIONE ALLE REAZIONI ALLERGICHE GENERALI

Sono state segnalate **reazioni allergiche generali** più spesso nel gruppo alirocumab (8,1% dei pazienti) rispetto al gruppo di controllo (7,0% dei pazienti), principalmente a causa di una differenza nell'incidenza di prurito.

I casi di prurito osservati erano **tipicamente lievi e transitori**.

Inoltre, negli studi clinici controllati sono state segnalate **reazioni allergiche rare e talvolta gravi** come ipersensibilità, eczema nummulare, orticaria e vasculite da ipersensibilità.

ATC (C10AX13) - EVOLOCUMAB (PA) SC
1PEN 140MG 1ML - 2PEN 140MG 1ML

TEST EMATOLOGICI/STRUMENTALI RACCOMANDATI

MONITORAGGIO PROFILO

EPATO-BILIARE

Aspartato transaminasi (**AST**)
 Alanina amino transferasi (**ALT**)
 Gamma glutamil transferasi (**GGT**)
Bilirubina totale (diretta/indiretta)

RENALE

Velocità di filtrato glomerulare (**eGFR**)
 Azoto ureico ematico (**BUN**)
Creatinina sierica

IMMUNOGENICO

ADA (*Anti-Drug Antibodies*),
 inclusi gli **NAb** (*neutralising antibodies*)

Eventuali altri test a discrezione del Clinico

AVVERTENZE D'USO

CONTROINDICATO

- Gravidanza e allattamento
- Età < 18 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote o non familiare
- Età < 10 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote
- Iperlipidemia o dislipidemia mista secondaria (es. sindrome nefrosica, ipotiroidismo)
- Compromissione epatica severa (*Child-Pugh* classe C)

• **Soggetti allergici al lattice**

Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita in vetro contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice), che può causare reazioni allergiche severe.

CAUTELA

- Compromissione epatica moderato (*Child-Pugh* classe B)

INDICAZIONI SCHEMI POSOLOGICI POPOLAZIONE SPECIALE

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti

ANZIANI (età ≥ 65 anni)
 COMPROMISSIONE RENALE LIEVE O MODERATA (eGFR 89-30 mL/min)
 COMPROMISSIONE EPATICA LIEVE (*Child-Pugh* A)

INTERAZIONI FARMACEUTICHE

EFFETTI DI ALTRI MEDICINALI SU EVOLOCUMAB

La cosomministrazione con **statine** ed **ezetimibe** ha dimostrato aumentare la *clearance* di evolocumab (circa il 20%).

EFFETTI INDESIDERATI

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI (SOC)	REAZIONI AVVERSE (ADRs)	CATEGORIE DI FREQUENZA
INFEZIONI ED INFESTAZIONI	Influenza	COMUNE
	Nasofaringite	
	Infezioni delle vie respiratorie superiori	
DISTURBI DEL SISTEMA IMMUNITARIO	Ipersensibilità	COMUNE
	Eruzione cutanea	NON COMUNE
	Orticaria	
PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO	Cefalea	COMUNE
PATOLOGIE GASTROINTESTINALI	Nausea	COMUNE
PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	Angioedema	RARO
PATOLOGIE DEL SISTEMA MUSCOLOSCHIELETRICO E DEL TESSUTO CONNETTIVO	Dolore dorsale	COMUNE
	Artralgia	
	Mialgia	
PATOLOGIE GENERALI E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE	Reazioni in sede di iniezione ¹	COMUNE
	Malattia simil-influenzale	NON COMUNE

¹ DESCRIZIONE DELLE ADRs DA STUDI REGISTRATIVI

Le reazioni più frequenti in sede di iniezione sono state **lividi, eritema, emorragia, dolore e tumefazione**, in corrispondenza del sito di inoculo.

**ATC (C10AX12) - LOMITAPIDE (PA) 28CPS RIG IN FLACONE
5MG - 10MG - 20MG**

TEST EMATOLOGICI/STRUMENTALI RACCOMANDATI	
SOSPETTA COMPROMISSIONE	
EPATO-BILIARE / STEATOEPATITE/ FIBROSI	
Aspartato transaminasi (AST) Alanina amino transferasi(ALT) Gamma glutamil transferasi (GGT) Bilirubina totale (diretta/indiretta) Fosfatasi alcalina – Albumina sierica	Fibroscan , ARFI o elastografia a risonanza magnetica (RM) Almeno un marcatore tra: hs-CRP, VES, frammento di CK-18, NashTest, test ELF, punteggio Fib-4, Fibrotest
CARENZA VITAMINICA	MUSCOLO-SCHELETRICA
Test per valutare i livelli di vitamina A-E-K	Creatinfosfo-chinasi (CPK) Proteinuria - Mioglobinuria
EMODINAMICA - LINFOCITARIA	METABOLICA
Ematocrito completo Emoglobina (Hb) Conta piastrinica (PLT) Formula leucocitaria (es. %NE) Tempo di protrombina (PT)	Controllo del peso corporeo
	RENALE
	Velocità di filtrato glomerulare (eGFR) Azoto ureico ematico (BUN) Creatinina sierica
<i>Eventuali altri test a discrezione del Clinico</i>	
AVVERTENZE D'USO	POPOLAZIONE SPECIALE
CONTROINDICATO	VARIAZIONI POSOLOGICHE
<ul style="list-style-type: none"> • Età < 18 anni – età >18 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote • Iperlipidemia o mista secondaria (sindrome nefrosica, ipotiroidismo) • Donne in età fertile senza uso di contraccettivi • Compromissione epatica da lieve a severa (<i>Child-Pugh</i> classe A-B-C) 	<ul style="list-style-type: none"> • I pazienti con malattia renale in stadio terminale sottoposti a dialisi non devono superare i 40 mg al giorno • Modifiche della dose in base all'aumento delle aminotransferasi epatiche (Tab. RCP "Avvertenze") • Terapia concomitante con inibitori del CYP3A4 (Tab. RCP "Interazioni")
<i>Si invita a consultare le RCP per approfondimento</i>	
INTERAZIONI FARMACEUTICHE	
EFFETTI SU LOMITAPIDE	EFFETTI SU ALTRI MEDICINALI
Inibitori - Induttori del CYP3A4	Anticoagulanti - Substrati della P-gp
<i>Esempi</i>	
Ketoconazolo, dronedarone, eritromicina, claritromicina, diltiazem, alprazolam, amlodipina, atorvastatina, fenobarbital, carbamazepina, pioglitazone, ivermectina etc.	Warfarin, aliskiren, ambrisentan, colchicina, dabigatran etexilato, digossina, everolimus, nilotinib, posaconazolo, ranolazina, saxagliptin, sitagliptin etc.
EFFETTI INDIRETTI	
I sequestranti degli acidi biliari devono essere assunti almeno 4 ore prima o dopo	
La diarrea e/o vomito indotto da lomitapide riduce l'assorbimento dei contraccettivi orali	

EFFETTI INDESIDERATI nei pazienti affetti da HoFH

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI (SOC)	REAZIONI AVVERSE (ADRs)	CATEGORIE DI FREQUENZA
INFEZIONI ED INFESTAZIONI	Gastroenterite	COMUNE
DISTURBI DEL METABOLISMO E DELLA NUTRIZIONE	Diminuzione dell'appetito	MOLTO COMUNE
	Disidratazione	NON NOTA
PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO	Capogiri, Cefalea, Emicrania	COMUNE
PATOLOGIE GASTROINTESTINALI	Diarrea, Nausea, Vomito, Disagio addominale, Dispepsia, Dolore addominale, Dolore all'addome superiore, Flatulenza, Distensione addominale, Stipsi	MOLTO COMUNE
	Gastrite, Tenesmo rettale, Aerofagia, Urgenza alla defecazione, Eruttazione, Movimenti intestinali frequenti, Dilatazione gastrica, Disturbo gastrico, Reflusso gastroesofageo, Emorragia emorroidale, Rigurgito	COMUNE
PATOLOGIE EPATOBILIARI	Steatosi epatica, Epatotossicità, Epatomegalia	COMUNE
PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	Ecchimosi, Papule, Rash eritematoso, Xantoma	COMUNE
	Alopecia	NON NOTA
PATOLOGIE DEL SISTEMA MUSCOLOSCELETRICO	Mialgia	NON NOTA
PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE	Stanchezza	COMUNE
ESAMI DIAGNOSTICI	Aumento AST-ALT, Riduzione del peso	MOLTO COMUNE
	Aumento della fosfatasi alcalina e transaminasi, Riduzione del potassio nel sangue e della vitamina A - E - K, Test di funzionalità epatica anormale, Allungamento del PT	COMUNE

EFFETTI INDESIDERATI nei pazienti con LDL elevato

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI (SOC)	REAZIONI AVVERSE (ADRs)	CATEGORIE DI FREQUENZA
INFEZIONI ED INFESTAZIONI	Gastroenterite, Infezione gastrointestinale, Influenza, Nasofaringite, Sinusite	NON COMUNE
PATOLOGIE DEL SISTEMA EMOLINFOPOIETICO	Anemia	NON COMUNE
DISTURBI DEL METABOLISMO E DELLA NUTRIZIONE	Diminuzione dell'appetito	COMUNE
	Disidratazione	NON COMUNE
PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO	Parestesia, Sonnolenza	NON COMUNE
PATOLOGIE DELL'OCCHIO	Gonfiore agli occhi	NON COMUNE
PATOLOGIE DEL LABIRINTO	Vertigine	NON COMUNE
PATOLOGIE RESPIRATORIE, TORACICHE E MEDIASTINICHE	Lesione faringea, Gocciolamento retronasale	NON COMUNE
PATOLOGIE GASTROINTESTINALI	Diarrea, Nausea, Flatulenza	MOLTO COMUNE
	Dolore all'addome, Distensione, Vomito, Dispepsia, Eruttazione	COMUNE
	Xerostomia, Feci dure, MRGE, Ematemesi, Emorragia gastrointestinale	NON COMUNE
PATOLOGIE EPATOBILIARI	Epatomegalia	NON COMUNE
PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	Vesciche, Pelle secca, Iperidrosi	NON COMUNE
PATOLOGIE DEL SISTEMA MUSCOLOSCELETRICO	Spasmi muscolari	COMUNE
	Artralgia, Mialgia, Dolore alle estremità, Gonfiore articolare	NON COMUNE
PATOLOGIE RENALI E URINARIE	Ematuria	NON COMUNE
PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE	Stanchezza, Astenia	COMUNE
	Dolore toracico, Brividi, Sazietà precoce, Disturbi dell'andatura	NON COMUNE
ESAMI DIAGNOSTICI	Aumento AST-ALT, Riduzione dei neutrofili e leucociti	COMUNE
	Riduzione del peso, Aumento della bilirubina e GGT, Proteinuria, Allungamento del PT, Test di funzionalità polmonare anormale	NON COMUNE