

U.O. FARMACIA OSPEDALIERA
Centro di Farmacovigilanza

FARMACOVIGILANZA
Comunicato Sicurezza Farmaci – Marzo 2018



SINTESI DEI PIU' RECENTI SEGNALI SULLA SICUREZZA DEI FARMACI
(Note Informative AIFA – EMA)

In questo numero:

- [Nota Informativa Importante su perdita di liquido dalla siringa in alcuni vaccini GSK](#): rari casi di piccole perdite di liquido nel punto di connessione tra ago e siringa durante la preparazione o la somministrazione di alcuni vaccini GSK distribuiti in Europa e nel resto del mondo.
- [Comunicazione EMA sui medicinali a base di retinoidi](#): aggiornamento delle misure di prevenzione della gravidanza ed inserimento negli stampati dei retinoidi orali di un'avvertenza sul possibile rischio di disordini neuropsichiatrici.
- [Comunicazione EMA su medicinali a base di acidi grassi omega-3](#): l'Agenzia Europea dei Medicinali sta rivalutando l'uso dei medicinali a base di acidi grassi omega-3 in pazienti che hanno avuto un infarto, come seguito di indagini che mostrano che questi medicinali potrebbero non prevenire la ricorrenza di malattie cardiache o ictus.
- [Comunicazione EMA sul ritiro dal commercio dell'antidolorifico flupirtina](#): revocata a livello europeo l'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale antidolorifico flupirtina, a causa del rischio di gravi danni epatici. Non sono in commercio in Italia medicinali a base di questo principio attivo.
- [Comunicazione EMA sul cambio di colore per l'insulina iniettabile Fiasp per evitare la confusione con Tresiba](#): a seguito di casi in cui i pazienti hanno erroneamente iniettato Fiasp anziché l'insulina ad azione prolungata Tresiba o viceversa, il colore delle cartucce, delle penne pre-riempite e dei flaconcini dell'insulina ad azione rapida Fiasp sta cambiando dal giallo al rosso e giallo.
- [Comunicazione EMA sull'uso dei medicinali contenenti valproato](#): divieto d'uso durante la gravidanza di tali medicinali e inserimento sulla confezione dei medicinali di un avvertimento visivo dei rischi per la gravidanza.

U.O. FARMACIA OSPEDALIERA
Centro di Farmacovigilanza

- [Comunicazione EMA e Nota Informativa Importante su Radio-223 dicloruro \(Xofigo\)](#): controindicazione all'utilizzo in associazione con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone
- [Chiarimenti sulle Determinazioni AIFA del 29/01/2018 concernenti la sospensione delle AIC di agenti di contrasto per uso umano a base di gadolinio](#): la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio di gadodiamide e acido gadopentetico non consente lo smaltimento delle scorte distribuite.
- [Nota Informativa Importante su ellaOne \(ulipristal acetato\)](#): nuove raccomandazioni sull'utilizzo del Registro delle Gravidanze al link www.hra-pregnancy-registry.com
- [Nota Informativa Importante e Comunicazioni EMA su Zinbryta \(daclizumab beta\)](#): sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio e richiamo del prodotto dal mercato europeo.

[Nota Informativa Importante su perdita di liquido dalla siringa in alcuni vaccini GSK](#) del 30 Marzo 2018

La GlaxoSmithKline Biologicals SA (GSK) ha segnalato rari casi di piccole perdite di liquido nel punto di connessione tra ago e siringa durante la preparazione o la somministrazione di alcuni suoi vaccini distribuiti in Europa e nel resto del mondo.

I vaccini potenzialmente interessati in commercio in Italia sono: Boostrix, Boostrix IPV (PolioBoostrix), Infanrix, Infanrix IPV (PoliInfanrix), Infanrix hexa, Varilrix, Priorix, Priorix-Tetra, Havrix, Engerix, Twinrix (adulto e pediatrico), Fendrix.

La perdita non rappresenta un problema per la sterilità del vaccino e non è dovuta alla compromissione dell'integrità della siringa prima dell'uso.

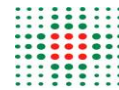
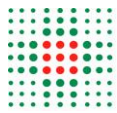
La frequenza dell'evento in Europa è stimata in 2,6 dosi su 100.000 distribuite. In Italia, su circa 10 milioni di dosi di vaccini vendute negli ultimi 3 anni, le segnalazioni sono state 7, con una frequenza inferiore a quella europea, pari a 0,07 casi su 100.000 dosi vendute.

Il rischio potenziale associato alla fuoriuscita del vaccino dalla siringa è che la perdita possa risultare, in teoria, in un sotto-dosaggio, lasciando soggetti non adeguatamente protetti dalla malattia dopo l'immunizzazione.

Se la perdita viene identificata prima della somministrazione, la siringa impattata deve essere scartata. Se la perdita avviene nel corso della somministrazione, l'operatore sanitario può decidere se rivaccinare le persone a cui è stata somministrata una dose inferiore alla dose standard. Gli Operatori Sanitari devono valutare attentamente il potenziale beneficio di aumentare la protezione somministrando una dose intera ripetuta, il potenziale rischio che il paziente vada incontro ad un evento avverso in seguito a somministrazione ripetuta e il potenziale rischio di una protezione ridotta se il paziente non viene rivaccinato.

[Comunicazione EMA medicinali a base retinoidi](#) del 23 Marzo 2018

I Retinoidi comprendono i principi attivi acitretina, adapalene, alitretinoina, bexarotene, isotretinoina, tazarotene e tretinoina. Sono assunti per via orale o applicati come creme o gel per il trattamento di diverse condizioni che interessano principalmente la pelle, tra cui acne grave e psoriasi. Alcuni retinoidi sono anche usati per trattare alcune forme di cancro.



U.O. FARMACIA OSPEDALIERA
Centro di Farmacovigilanza

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha completato la revisione dei medicinali a base di retinoidi e ha confermato che è necessario l'aggiornamento delle misure di prevenzione della gravidanza.

Inoltre, un'avvertenza sul possibile rischio di disturbi neuropsichiatrici (quali depressione, ansia e cambiamenti di umore) sarà inserita negli stampati dei retinoidi orali.

I retinoidi orali non devono essere utilizzati durante la gravidanza e nel dettaglio acitretina, alitretinoina e isotretinoina non devono essere assunti dalle donne in età fertile, a meno che non siano soddisfatte le condizioni previste dal programma di prevenzione della gravidanza che includerà: test di gravidanza prima, durante e dopo l'interruzione del trattamento; la necessità di utilizzare almeno un metodo efficace di contraccezione durante e dopo il trattamento; un "modulo di accettazione" per confermare che è stata data una consulenza appropriata ai pazienti; una "carta promemoria per il paziente" in cui si riporta che il medicinale non deve essere usato durante la gravidanza e che include informazioni sul test di gravidanza e sulla necessità di utilizzare un metodo contraccettivo efficace.

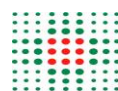
[Comunicazione EMA su medicinali a base di acidi grassi omega-3](#) del 23 Marzo 2018

I medicinali a base di acidi grassi omega-3 sono da assumere per via orale e contengono acido eicosapentanoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA). Sono usati nella maggior parte degli stati europei per prevenire le malattie cardiache e l'ictus dopo infarto miocardico, in combinazione con altri medicinali e per la riduzione dei livelli elevati di trigliceridi quando la risposta alle diete e ad altre misure non farmacologiche da sole si sia dimostrata inadeguata. Al momento della loro autorizzazione, i dati disponibili hanno mostrato alcuni benefici nel ridurre infarti, ictus e decessi sebbene tali benefici fossero considerati limitati.

Su richiesta dell'Agenzia Svedese per i medicinali, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) sta rivalutando l'uso dei medicinali a base di acidi grassi omega-3 in pazienti che hanno avuto un infarto, come seguito di indagini che mostrano che questi medicinali, potrebbero non prevenire la ricorrenza di malattie cardiache o ictus. Una recente analisi di 10 studi, su circa 78.000 pazienti, ha rilevato che l'aggiunta di medicinali a base di acidi grassi omega-3 al trattamento standard non riduceva significativamente l'infarto miocardico, l'ictus o altri problemi cardiaci e circolatori. Questi risultati sono simili a quelli di altri studi pubblicati nel 2012, che non hanno riscontrato significative riduzioni delle malattie cardiache. **L'EMA esaminerà ora i dati sui benefici e rischi di questi medicinali, comprese le analisi più recenti, e formulerà una raccomandazione in merito alle loro autorizzazioni in EU.**

[Comunicazione EMA sul ritiro dal commercio dell'antidolorifico flupirtina](#) del 23 marzo 2018

Il Gruppo di Coordinamento per le Procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentrate (CMDh) ha approvato la raccomandazione dell'EMA di revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale antidolorifico flupirtina, a causa del rischio di gravi danni epatici.



U.O. FARMACIA OSPEDALIERA Centro di Farmacovigilanza

La raccomandazione EMA è stata il risultato di una revisione dei medicinali a base di flupirtina che è stata avviata perché i problemi epatici continuavano a essere segnalati anche dopo l'introduzione nel 2013 di misure per gestire questo rischio.

Queste misure prevedevano di limitare l'uso di flupirtina a non più di 2 settimane nei pazienti con dolore acuto che non potevano usare altri antidolorifici e di effettuare test settimanali sulla funzionalità epatica durante il trattamento.

Nessun medicinale contenente flupirtina è attualmente autorizzato in Italia.

[Comunicazione EMA sul cambio di colore per l'insulina iniettabile Fiasp per evitare la confusione con Tresiba](#) del 23 Marzo 2018

Fiasp è un'insulina ad azione rapida (insulina aspart) indicata per essere iniettata ai pasti, mentre Tresiba (insulina degludec) ha una lunga durata d'azione e viene iniettata una volta al giorno. **A seguito di casi in cui i pazienti hanno erroneamente iniettato Fiasp anziché l'insulina ad azione prolungata Tresiba (disponibile nell'UE in cartucce e penne di colore verde chiaro) o viceversa, il colore delle cartucce, delle penne pre-riempite e dei flaconcini dell'insulina ad azione rapida Fiasp sta cambiando dal giallo al rosso e giallo.** Tali mescolamenti, dovuti al colore simile dei prodotti specialmente in condizioni di scarsa illuminazione, possono causare ipo- o iperglicemia, che possono portare a gravi problemi per la salute.

I pazienti a cui sono stati prescritti entrambi questi farmaci devono fare attenzione a evitare di confonderli e gli operatori sanitari devono informare i pazienti del rischio, in particolare nel periodo di tempo in cui le cartucce, le penne pre-riempite e i flaconcini di Fiasp di colore giallo sono ancora disponibili.

[Comunicazione EMA su valproato](#) del 23 Marzo 2018

I medicinali a base di valproato (acido valproico, il valproato di magnesio, il valproato di sodio, il valproato semisodico o la valpromide) sono usati per trattare l'epilessia e il disturbo bipolare. In alcuni Stati membri dell'UE sono anche autorizzati per prevenire l'emicrania.

Il CMDh ha approvato nuove misure per evitare l'esposizione dei bambini ai medicinali a base di valproato in utero, perché i bambini esposti sono ad alto rischio di malformazioni e problemi di sviluppo. Le nuove misure includono il divieto dell'uso durante la gravidanza di tali medicinali.

Inoltre, tali medicinali non devono essere utilizzati in nessuna donna o ragazza fertile a meno che non siano soddisfatte le condizioni di un nuovo programma di prevenzione della gravidanza che include: una valutazione della possibilità di ciascuna paziente di rimanere incinta; un test di gravidanza prima di iniziare e durante il trattamento; una consulenza sui rischi del trattamento con valproato e necessità di una contraccezione efficace durante tutto il trattamento; una revisione del trattamento in corso da parte di uno specialista almeno una volta l'anno; l'introduzione di un nuovo modulo di riconoscimento dei rischi che pazienti e prescrittori dovranno sottoporre a ciascuna revisione annuale per confermare che è stata data e compresa una consulenza appropriata.

U.O. FARMACIA OSPEDALIERA
Centro di Farmacovigilanza

Sarà inserito sulla confezione dei medicinali un avvertimento visivo dei rischi per la gravidanza (sotto forma di testo evidenziato in un box insieme altri possibili elementi come un simbolo di avvertimento); inoltre sarà allegata alla confezione una scheda di allerta per la paziente in modo che i farmacisti possano sottoporla alla paziente quando viene dispensato il medicinale.

Le aziende che commercializzano questi medicinali sono inoltre tenute a condurre ulteriori studi sulla natura e l'entità dei rischi e per monitorare l'uso di valproato e gli effetti a lungo termine delle gravidanze coinvolte.

[Comunicazione EMA su Xofigo](#) del 09 marzo 2018 e **[Nota Informativa Importante su Radio-223 dicloruro \(Xofigo\)](#)** del 19 Marzo 2018

Xofigo è autorizzato per il trattamento di soggetti adulti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note.

L'efficacia clinica e la sicurezza del trattamento che prevede dall'inizio l'associazione di Xofigo con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (studio clinico ERA-223), in pazienti naïve alla chemioterapia, asintomatici o lievemente sintomatici affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione e con metastasi ossee. L'apertura del cieco dello studio è avvenuta in anticipo su raccomandazione del relativo Comitato Indipendente di Monitoraggio dei Dati. **L'analisi ad interim dello studio ha messo in evidenza un'aumentata incidenza di mortalità e di fratture nei pazienti trattati con radio-223 dicloruro (Xofigo) in associazione con abiraterone acetato (Zytiga) e prednisone/prednisolone.**

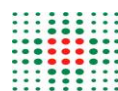
Xofigo è pertanto controindicato in associazione con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone, in attesa che termini la revisione europea dei benefici e dei rischi.

Il trattamento dei pazienti con l'associazione di Xofigo con l'anti-androgeno Zytiga e prednisone/prednisolone deve essere interrotto, e la terapia deve essere rivalutata a livello del singolo paziente.

La sicurezza e l'efficacia di Xofigo in associazione con antagonisti dei recettori degli androgeni di seconda generazione come l'enzalutamide (Xtandi) non sono state stabilite.

[Chiarimenti sulle Determinazioni AIFA del 29/01/2018 concernenti la sospensione delle AIC di agenti di contrasto per uso umano a base di gadolinio](#) del 16 Marzo 2018

In data 12 Febbraio 2018 era stata diffusa da AIFA specifica Nota Informativa Importante, la quale riportava che una revisione condotta dall'EMA aveva confermato che, a seguito dell'uso di mezzi di contrasto contenenti gadolinio, si ha un accumulo di piccole quantità di gadolinio nei tessuti cerebrali. È stato osservato che vi è un maggior accumulo a seguito dell'uso dei mezzi di contrasto lineari rispetto agli agenti macrociclici. Pur non esistendo attualmente alcuna evidenza che i depositi di gadolinio nel cervello abbiano causato danni ai pazienti e non essendo noti i rischi a lungo termine, l'EMA ha raccomandato che i mezzi di contrasto lineari per uso endovenoso siano sospesi nell'UE ad eccezione dell'acido gadoxetico e dell'acido gadobenico, che continueranno a



U.O. FARMACIA OSPEDALIERA
Centro di Farmacovigilanza

essere disponibili esclusivamente per l'impiego nelle scansioni epatiche. **I medicinali a base di gadodiamide e acido gadopentetico, pertanto, sono stati sospesi in Italia a partire dal 28 febbraio 2018.**

A seguito dei chiarimenti richiesti all'AIFA in merito ai vari provvedimenti adottati, **si comunica che la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali per uso endovenoso "Omniscan", "Magnegita", "Magnetolux", "Magnevist" e "Magnograf", in attuazione della decisione della Commissione europea n. 7941 del 23 novembre 2017, comporta il divieto di vendita e il divieto di utilizzo dei suddetti medicinali. La sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei predetti medicinali, avendo natura cautelare ed essendo adottata a tutela della salute pubblica, con il fine specifico di impedirne la vendita e l'utilizzo, non consente lo smaltimento delle scorte distribuite.**

[Nota Informativa Importante su ellaOne \(ulipristal acetato\)](#) del 16 Marzo 2018

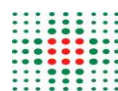
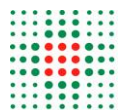
ellaOne® è un contraccettivo d'emergenza da assumere entro 120 ore da un rapporto sessuale non protetto o dal fallimento di altro metodo contraccettivo. Dall'inizio del 2015 ellaOne è disponibile senza prescrizione medica.

Sebbene ellaOne® riduca significativamente il rischio di gravidanza (da 5.5 a 0.9% se assunto entro le prime 24 ore) non può prevenire tutte le gravidanze. Questo è il motivo per cui è stato istituito, sin dal lancio del farmaco, un Registro delle Gravidanze come requisito obbligatorio richiesto da EMA, per facilitare la raccolta delle informazioni sulle gravidanze esposte per qualsiasi ragione a ellaOne®. Quando è stato assegnato a ellaOne® il regime di fornitura come medicinale non soggetto a prescrizione, EMA ha richiesto che l'utilizzo del Registro delle Gravidanze fosse proseguito ed esteso a tutti gli operatori sanitari che seguono le donne in gravidanza. **Nel caso particolare dei Centri per l'interruzione volontaria della gravidanza, si prega di richiedere a ogni donna in gravidanza se ha fatto uso di contraccezione d'emergenza ed in caso affermativo, di identificare precisamente con quale farmaco. Si prega di fare riferimento al link www.hra-pregnancy-registry.com**

[Nota Informativa Importante su Zinbryta \(daclizumab beta\)](#) del 12 Marzo 2018 e Comunicazioni EMA su Zinbryta **del 07 Marzo 2018** e **del 02 Marzo 2018**

Zinbryta è stato autorizzato nel 2016 per il trattamento di forme recidivanti di sclerosi multipla. In seguito alla revisione del 2017 sugli effetti avversi del medicinale a livello epatico, il suo impiego è stato limitato ai pazienti che hanno precedentemente effettuato almeno altri due trattamenti modificanti la malattia e non possono essere trattati con altre terapie per la sclerosi multipla.

In seguito alla segnalazione di 12 casi di disturbi infiammatori immuno-mediati, tra cui l'encefalite e meningoencefalite (3 casi fatali), l'Agenzia Europea dei Medicinali ha avviato una revisione urgente della sicurezza di Zinbryta. Di conseguenza, l'autorizzazione all'immissione in commercio è stata sospesa ed è stato avviato il richiamo del prodotto dal mercato europeo.



U.O. FARMACIA OSPEDALIERA Centro di Farmacovigilanza

Parallelamente, Biogen ha preso la decisione di revocare volontariamente l'autorizzazione all'immissione in commercio per Zinbryta (daclizumab beta) nell'Unione Europea.

I medici devono contattare immediatamente i pazienti che hanno in trattamento con Zinbryta per discutere le opzioni terapeutiche alternative. Tutti i pazienti che interrompono Zinbryta devono essere informati che, anche fino a sei mesi dopo l'interruzione del trattamento, possono verificarsi reazioni avverse e devono essere avvertiti di contattare immediatamente il loro medico se compaiono nuovi sintomi quali febbre prolungata, cefalea grave, nausea o vomito. Possono verificarsi altri disturbi immuno-mediati, come discrasie ematiche, tiroidite o glomerulonefrite. I pazienti che interrompono il trattamento devono essere monitorati almeno mensilmente e, qualora clinicamente indicato, con maggiore frequenza fino a 6 mesi dopo l'ultima dose di Zinbryta.

[Pillole di sicurezza - Bollettino di Farmacovigilanza della regione Emilia-Romagna](#)

Si indica di seguito il link al Bollettino di Farmacovigilanza della RER che riporta news dalla letteratura in tema di sicurezza dei farmaci.

<http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/materiale-informativo/schede-informative/pillole-di-sicurezza/201cpillole-di-sicurezza201d-numero-2-3-2014-newsletter-a-cura-del-centro-di-farmacovigilanza-della-regione-emilia-romagna/view>

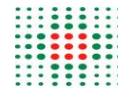
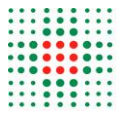
[Portale del gruppo interregionale di Farmacovigilanza](#)

Si riporta di seguito il sito del gruppo interregionale di Farmacovigilanza composto da rappresentanti dei Centri regionali di farmacovigilanza di Veneto, Lombardia, Toscana, Emilia-Romagna e Campania e dall'editore scientifico Zadig, a cui contribuisce anche il Reference Centre for Education and Communication within the WHO Programme for International Drug Monitoring.

<http://www.farmacovigilanza.eu/>

Si ricorda che, con il recepimento della nuova normativa Europea (**Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015** che recepisce le direttive europee 2010/84/EU e 2012/26/UE) è stata **aggiornata la definizione di Reazione Avversa a Farmaco (ADR)**, quale effetto nocivo e non voluto conseguente a:

- uso di un medicinale conformemente alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- errori terapeutici;
- usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- sovradosaggio;
- uso improprio;
- abuso del medicinale;
- esposizione per motivi professionali.



U.O. FARMACIA OSPEDALIERA
Centro di Farmacovigilanza

Si precisa, inoltre, che il fallimento terapeutico è considerato reazione avversa, pertanto deve essere segnalato.

Inoltre, con il recepimento della nuova normativa Europea, i Professionisti Sanitari (medici, dentisti, farmacisti, infermieri, fisioterapisti, tecnici di radiologia, assistenti sanitari, ecc.) sono tenuti a

segnalare tutte le sospette reazioni avverse a vaccini e a farmaci

Si allega la scheda per la segnalazione in formato elettronico sovrascrivibile per agevolare la procedura di inoltro.

Le segnalazioni vanno inviate al Responsabile di Farmacovigilanza delle Aziende sanitarie di appartenenza agli indirizzi sottoriportati.

E' inoltre possibile effettuare la segnalazione online utilizzando il portale web di AIFA www.vigifarmaco.it

Il sistema prevede l'uso di moduli diversi per operatori sanitari e cittadini.

La segnalazione da parte dell'utente può avvenire con o senza registrazione.

- l'utente registrato avrà i moduli precompilati con i propri dati personali: negli accessi futuri gli basterà loggarsi inserendo Username e Password ottenuti con la registrazione.
- l'utente non registrato potrà comunque inviare una segnalazione attraverso il pulsante "Invia una segnalazione di reazione avversa".

Al termine della compilazione l'utente dovrà selezionare l'Azienda sanitaria di appartenenza per poter inviare la segnalazione al Responsabile di Farmacovigilanza della propria Azienda.

Cordialmente,

Dott.ssa Anna MARRA
Responsabile di Farmacovigilanza
Azienda Ospedaliero-Universitaria e Azienda USL di Ferrara
Tel: 0532/236835 Fax: 0532/236577
farmacovigilanza@ospfe.it
farmacovigilanza@ausl.fe.it