

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE
Centro di Farmacovigilanza

FARMACOVIGILANZA

Comunicato Sicurezza Farmaci - Settembre 2017



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

In questo numero:

- **Comunicazione EMA su paracetamolo a rilascio modificato:** Dopo la raccomandazione del Comitato per la valutazione dei rischi di farmacovigilanza (PRAC) del 1 Settembre 2017 di sospendere dal commercio i prodotti a rilascio modificato o prolungato di paracetamolo, alcune Aziende titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio interessate in questa revisione hanno richiesto un riesame.
- **Nota Informativa Importante su epoetina:** Sono state segnalate gravi reazioni avverse cutanee in pazienti trattati con epoetine. Tali reazioni comprendono casi di sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (NET), alcuni dei quali hanno avuto esito fatale.
- **Comunicazione EMA su medicinali a base di fattore VIII:** L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha concluso che non esistono evidenze chiare e coerenti di una differenza nell'incidenza dello sviluppo degli inibitori tra le due classi di medicinali a base di fattore VIII: quelli derivati dal plasma e quelli ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante.
- **Nota Informativa su Dacogen:** la soluzione ricostruita di Dacogen (decitabine) deve essere diluita ad una concentrazione finale compresa nell'intervallo tra 0,15 e 1,0 mg/mL al fine di essere conforme all'aggiornamento della Farmacopea Europea.
- **Nota Informativa Importante su Flolan:** Una nuova formulazione di FLOLAN (con solvente a pH 12) è disponibile a partire da settembre 2017, con notevoli differenze nelle modalità di conservazione e somministrazione rispetto all'attuale formulazione (con solvente a pH 10,5).



DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE
Centro di Farmacovigilanza

[Comunicazione EMA su paracetamolo a rilascio modificato](#) del 29 Settembre 2017 e del 1 Settembre 2017

In data 01 Settembre 2017 Il PRAC ha raccomandato che i prodotti a rilascio modificato di paracetamolo siano sospesi dal commercio, in considerazione dei rischi per i pazienti a seguito del modo complesso con cui questi farmaci rilasciano il paracetamolo nel corpo dopo un sovradosaggio.

Se i medici non sono a conoscenza che è stato assunto il paracetamolo a rilascio modificato, che influenza decisioni su come, quando e per quanto tempo dare un antidoto, **il sovradosaggio potrebbe provocare gravi danni al fegato sino alla morte. Nei prodotti a rilascio modificato che contengono anche l'antidolorifico tramadolo, la situazione potrebbe essere ulteriormente complicata a causa degli effetti addizionali di sovradosaggio del tramadolo.**

Il PRAC non ha identificato strumenti in grado di ridurre al minimo il rischio per i pazienti o un modo fattibile e standardizzato per adattare la gestione del sovradosaggio di paracetamolo in tutta l'UE per il trattamento di casi che coinvolgono preparazioni a rilascio modificato, pertanto ha concluso che il rischio di sovradosaggio con questi medicinali supera il vantaggio di avere una preparazione a lunga durata ed **ha raccomandato che la commercializzazione di medicinali contenenti paracetamolo a rilascio modificato sia sospesa.**

Dopo la raccomandazione del 1 Settembre 2017, alcune Aziende titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio interessate in questa revisione hanno richiesto un riesame. In data 29 Settembre 2017, dopo aver ricevuto le motivazioni per le loro richieste, il PRAC avvierà la procedura di riesame, che dovrebbe concludersi alla riunione del PRAC del 27-30 novembre 2017. **Si precisa che In Italia non sono autorizzati prodotti appartenenti a questa tipologia.**

[Nota Informativa Importante su epoetina](#) del 29 Settembre 2017

Si è riscontrato un elevato rischio di gravi reazioni avverse cutanee in pazienti trattati con le epoetine darbepoetina alfa, epoetina alfa, epoetina beta, epoetina teta, epoetina zeta e metossipolietilenglicole-epoetina beta.

Tali reazioni comprendevano casi di sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (NET), alcuni dei quali hanno avuto esito fatale; la frequenza non può essere calcolata ma si verificano raramente.

Le gravi reazioni avverse cutanee sono considerate un effetto di classe per tutte le epoetine e sono state più severe con epoetine a lunga durata d'azione.

I pazienti devono essere informati dei seguenti segni e sintomi di gravi reazioni cutanee, quando iniziano il trattamento con un'epoetina: **eruzione cutanea diffusa con arrossamento e vescicole della pelle e della mucosa orale, degli occhi, del naso, della gola o della zona genitale, che è successiva a sintomi similinfluenzali, che includono febbre, stanchezza, dolore muscolare ed articolare.**



DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE
Centro di Farmacovigilanza

I pazienti che sviluppano questi segni e sintomi devono interrompere il trattamento con epoetina.
Se un paziente ha sviluppato reazioni avverse cutanee gravi come la SJS o la NET considerate correlate all'uso di un'epoetina, il paziente non deve più assumere epoetina.

[Comunicazione EMA su medicinali a base di fattore VIII](#) del 15 Settembre 2017

I medicinali a base di fattore VIII sostituiscono il fattore VIII mancante nei pazienti con emofilia A e aiutano a prevenire e controllare il sanguinamento. Tuttavia, l'organismo può produrre inibitori come reazione a questi medicinali, in particolare nei pazienti che iniziano il trattamento per la prima volta. Ciò può bloccare l'effetto dei medicinali, rendendo il sanguinamento non più controllabile.

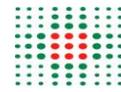
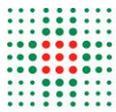
A seguito della pubblicazione dello studio SIPPET, che ha concluso che medicinali a base di fattore VIII ricombinante hanno una più alta incidenza di sviluppo di inibitori rispetto ai medicinali derivati dal plasma, era stata avviata una revisione EMA, che ha riguardato anche altri studi, inclusi studi clinici interventistici e studi osservazionali. **L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha concluso la revisione, che ha interessato tutti i medicinali contenenti Fattore VIII autorizzati nell'Unione Europea, e nessuno dei dati analizzati ha prodotto evidenze chiare e coerenti di una differenza nell'incidenza dello sviluppo degli inibitori tra le due classi di medicinali a base di fattore VIII: quelli derivati dal plasma e quelli ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante.**

Le informazioni di prodotto dei medicinali a base di fattore VIII saranno aggiornate per includere, ove appropriato, lo sviluppo degli inibitori come un effetto collaterale molto comune nei pazienti precedentemente non trattati e come un effetto collaterale non comune in pazienti precedentemente trattati. Le attuali avvertenze relative allo sviluppo degli inibitori saranno modificate per evidenziare che la presenza di bassi livelli di inibitori pone a minore rischio di sanguinamento grave rispetto alla presenza di livelli elevati.

[Nota Informativa su Dacogen](#) del 4 Settembre 2017

A seguito di un aggiornamento della Farmacopea Europea (Ph. Eur.) Capitolo 5.1.10. , la soluzione ricostituita di Dacogen (decitabina) deve essere diluita ad una concentrazione finale compresa nell'intervallo tra 0,15 e 1,0 mg/mL.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e il foglietto illustrativo di Dacogen saranno aggiornati per riflettere le nuove informazioni. La polvere deve essere ricostituita aseptivamente con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Una volta ricostituito, ogni ml contiene circa 5 mg di decitabina con un pH compreso tra 6,7 e 7,3. Entro 15 minuti dalla ricostituzione, la soluzione deve essere ulteriormente diluita con fluidi per infusione freddi (cloruro di sodio 9 mg/mL [0,9%] o glucosio soluzione per preparazioni iniettabili al 5%) fino ad ottenere una concentrazione finale compresa tra 0,15 e 1,0 mg/mL. Si raccomanda di evitare il contatto della soluzione con la pelle e di indossare guanti protettivi. E' necessario adottare le procedure standard per la manipolazione dei medicinali citotossici.



DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE
Centro di Farmacovigilanza

[Nota Informativa Importante su Flolan](#) del 4 Settembre 2017

Flolan (epoprostenolo) è indicato per il trattamento dell'ipertensione Arteriosa Polmonare (IPA) nei pazienti con sintomi nella classe funzionale III-IV secondo la classificazione OMS per migliorare la capacità di esercizio e nell'impiego in emodialisi in situazioni di emergenza in cui l'uso di eparina comporta un alto rischio di causare o esacerbare sanguinamento o quando l'eparina è altrimenti controindicata.

Una nuova formulazione di FLOLAN (con solvente a pH 12) è disponibile a partire da settembre 2017, con notevoli differenze nelle modalità di conservazione e somministrazione rispetto all'attuale formulazione (con solvente a pH 10,5).

La soluzione di FLOLAN ricostituita con solvente a pH 12 (la nuova formulazione) è più termostabile e ciò elimina la necessità di utilizzo di un sacchetto refrigerante durante la somministrazione.

Le soluzioni ricostituite devono essere conservate ad una temperatura tra 2 e 8°C fino a 7 giorni e possono essere somministrate fino a 24 ore, a temperatura fino a 25°C.

Flolan (con solvente pH 10,5) deve continuare ad essere utilizzato con un sacchetto refrigerante. La mancata refrigerazione può comportare una possibile riduzione dell'efficacia dovuta alla degradazione del farmaco.

La conseguente diminuzione dell'efficacia del farmaco somministrato può comportare la ricomparsa dei sintomi dell'IPA e portare a capogiri e dispnea.

I medici nel prescrivere Flolan devono specificare al farmacista la formulazione richiesta per il paziente, in quanto è probabile che a partire da settembre 2017 entrambe le formulazioni siano temporaneamente disponibili in farmacia.

Si raccomanda al farmacista di verificare la formulazione prescritta (se con solvente a pH 10,5 o a pH 12) e, qualora non fosse chiaramente specificato, di accertarsene con il medico prescrittore prima della dispensazione.

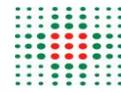
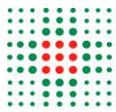
Il confezionamento è cambiato in modo da distinguere chiaramente il solvente riformulato con una scritta sulla confezione esterna di FLOLAN che evidenzia la modifica del solvente, "Nuova formulazione del solvente (pH 12) - leggere il foglio illustrativo all'interno prima dell'uso".

[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](#)



DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Centro 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.

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.

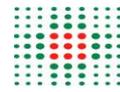
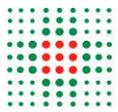
Le segnalazioni vanno inviate al Responsabile di Farmacovigilanza delle Aziende sanitarie di appartenenza agli indirizzi sottoriportati.

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".



DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE
Centro di Farmacovigilanza

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