

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE  
Centro di Farmacovigilanza

FARMACOVIGILANZA

Comunicato Sicurezza Farmaci – Dicembre 2017



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

In questo numero:

- [Nota Informativa Importante su ELIGARD \(leuprorelina acetato\)](#): nuove e importanti informazioni su casi di errori nella somministrazione del farmaco ELIGARD (leuprorelina acetato) legati alla fuoriuscita del prodotto dalla siringa.
- [Comunicazione EMA sui medicinali contenenti paracetamolo a rilascio modificato](#): il Gruppo di Coordinamento per le Procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentrate (CMDh) ha approvato a maggioranza la raccomandazione dell'Agencia europea EMA per i medicinali di sospendere la commercializzazione dei prodotti contenenti paracetamolo a rilascio prolungato o modificato.
- [Comunicazione EMA su micofenolato](#): aggiornamento delle raccomandazioni sulla contraccezione negli uomini e nelle donne che assumono medicinali a base di micofenolato impiegati per prevenire il rigetto degli organi trapiantati.
- [Comunicazione EMA su Xofigo](#) e [Nota Informativa Importante su Radio-223 dicloruro \(Xofigo\)](#): nuove e importanti informazioni sull'aumentato rischio di mortalità e di fratture emerse in uno studio clinico randomizzato con Xofigo utilizzato in combinazione con abiraterone acetato e prednisone / prednisolone.
- [Comunicazione EMA su Esmya](#): l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) ha avviato una revisione del medicinale Esmya (ulipristal acetato) in seguito alla segnalazione di 4 casi di grave danno al fegato.
- [Nota Informativa Importante su Cladribina \(Litak, Leustatin\)](#): nuove e importanti informazioni di sicurezza sul rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) con l'uso di Cladribina.

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE  
Centro di Farmacovigilanza

[Nota Informativa Importante su ELIGARD \(leuprorelina acetato\)](#) del 19 Dicembre

ELIGARD è indicato per il trattamento del cancro della prostata ormono-dipendente in stadio avanzato.

Nel 2013 nell'UE è stato introdotto un nuovo ago di sicurezza per ELIGARD. Da quel momento, **sono stati segnalati 295 casi di errori di somministrazione del farmaco legati alla fuoriuscita del prodotto dalla base dell'ago causata dal fatto che l'ago di sicurezza era stato forzato.**

Se la base dell'ago di sicurezza viene stretta troppo sulla siringa durante la ricostituzione, la base stessa può rompersi, con conseguente fuoriuscita del prodotto durante l'iniezione e possibile rischio di mancanza di efficacia dovuta a sottodosaggio.

**È importante assicurare l'ago di sicurezza sulla Siringa B mantenendo ferma la siringa e ruotando delicatamente l'ago in senso orario di circa tre quarti, fino a quando non sarà fissato** (vedere paragrafo 6.6 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Fase 11 Preparazione del Prodotto).

Data la viscosità del prodotto ricostituito, è necessario utilizzare un adeguato tipo di ago, in modo che tutto il prodotto sia iniettato correttamente al paziente. Gli aghi comunemente utilizzati nella pratica clinica sono diversi dagli aghi di sicurezza inclusi nelle confezioni di Eligard. Nelle confezioni del prodotto sono forniti rispettivamente un ago di diametro 20 Gauge per i dosaggi compresi tra 7,5 mg e 22,5 mg, e un ago di diametro 18 Gauge per il dosaggio da 45 mg.

Le informazioni di Prodotto saranno aggiornate includendo istruzioni per la preparazione maggiormente dettagliate (vedere Allegato).

[Comunicazione EMA sui medicinali contenenti paracetamolo a rilascio modificato](#) del 1 Dicembre e  
[Comunicazione EMA su Paracetamolo a rilascio modificato](#) del 15 Dicembre

Gli esperti in materia di sicurezza dei medicinali dell'Agenzia Europea per i Medicinali hanno confermato la sospensione dei prodotti a rilascio modificato o prolungato di paracetamolo.

Ciò fa seguito a un riesame della precedente raccomandazione effettuata a settembre 2017 dopo una revisione da parte del Comitato per la valutazione dei rischi di farmacovigilanza (PRAC).

In seguito a ciò e avendo acquisito ulteriori pareri di esperti nel campo della gestione del dolore e del trattamento del sovradosaggio, il PRAC era ancora del parere che i vantaggi di avere un prodotto ad azione prolungata non superassero gli svantaggi del suo eventuale sovradosaggio.

**Il Comitato ha confermato nel suo riesame di non essere in grado di identificare i mezzi pratici per minimizzare il rischio per i pazienti, o un modo fattibile e standardizzato per adattare la gestione del sovradosaggio di paracetamolo in tutta l'UE che consenta il trattamento dei casi che coinvolgono le preparazioni a rilascio modificato. Il Comitato ha pertanto raccomandato di sospendere la commercializzazione di medicinali a rilascio modificato di paracetamolo da soli o in associazione con il farmaco oppioide tramadolo.**

**Attenzione: In Italia non sono autorizzati prodotti appartenenti a questa tipologia.**

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE  
Centro di Farmacovigilanza

[Comunicazione EMA su micofenolato](#) del 15 Dicembre

Il micofenolato (micofenolato mofetile o acido micofenolico) è un immunosoppressore approvato per l'uso con altri medicinali per prevenire il rigetto dell'organo trapiantato in pazienti sottoposti a trapianto di rene, cuore o fegato.

È noto che i medicinali a base di micofenolato aumentano il rischio di malformazioni e aborti durante la gravidanza se il feto è esposto nel grembo materno.

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha aggiornato le raccomandazioni sulla contraccezione negli uomini e nelle donne che assumono medicinali a base di micofenolato impiegati per prevenire il rigetto degli organi trapiantati.

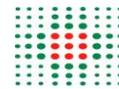
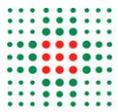
**Poichè le evidenze attuali non indicano un rischio di malformazioni o aborti quando il padre ha assunto il micofenolato, sebbene il rischio di genotossicità non possa essere completamente escluso**, la precedente raccomandazione che avvertiva i pazienti di sesso maschile di usare il preservativo in aggiunta al metodo contraccettivo altamente efficace usato dal partner di sesso femminile è stata ora rimossa poiché questo non riflette il livello di rischio. **Pertanto, per i pazienti di sesso maschile, l'EMA ha deciso di raccomandare che il paziente maschio o la sua compagna utilizzino un metodo contraccettivo affidabile durante il trattamento con micofenolato e per almeno 90 giorni dopo l'interruzione del trattamento.**

Per le pazienti di sesso femminile, il rischio è invariato. Questi medicinali non devono essere utilizzati nelle donne in gravidanza a meno che non vi siano alternative adeguate per prevenire il rigetto del trapianto. Inoltre, le pazienti di sesso femminile che possono iniziare una gravidanza devono usare almeno una forma di contraccezione affidabile prima, durante e per 6 settimane dopo l'interruzione del trattamento. Due forme di contraccezione sono preferite ma non sono più obbligatorie.

[Comunicazione EMA su Xofigo](#) del 1 Dicembre e [Nota Informativa Importante su Radio-223 dicloruro \(Xofigo\)](#) del 11 Dicembre

Xofigo è indicato per il trattamento di soggetti adulti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note. L'Agenzia europea dei medicinali (EMA) sta esaminando l'aumento del rischio di decessi e fratture osservato in uno studio clinico in corso con il medicinale Xofigo (radio-223 dicloruro). Lo studio clinico sta confrontando Xofigo con il placebo, entrambi somministrati in associazione con Zytiga (abiraterone acetato) e prednisone / prednisolone. Lo studio include pazienti con carcinoma prostatico senza sintomi o solo sintomi lievi, come il dolore.

**Un'analisi preliminare da parte di un comitato indipendente responsabile della supervisione dello studio ha evidenziato un tasso di mortalità del 27% (109 su 401 pazienti) per il trattamento combinato con Xofigo rispetto al 20% (82 su 405 pazienti) per il trattamento combinato con**



DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE  
Centro di Farmacovigilanza

**placebo. Inoltre, casi di fratture si sono verificati più frequentemente con la combinazione che include Xofigo rispetto alla combinazione con placebo (24% versus 7%).**

L'apertura del cieco di questo studio clinico in pazienti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (CRPC) naïve alla chemioterapia, con metastasi prevalentemente ossee asintomatiche o lievemente asintomatiche, è avvenuta in anticipo su raccomandazione del relativo Comitato Indipendente di Monitoraggio dei Dati (IDMC).

**Fino al termine dell'analisi complessiva dei dati si raccomanda di non trattare i pazienti affetti da carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione con radio-223 dicloruro in combinazione con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone.**

**[Comunicazione EMA su Esmya](#)** del 1 Dicembre

Ulipristal acetato è indicato nel trattamento pre-operatorio ed intermittente di sintomi, da moderati a gravi, di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva. **L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha avviato una revisione del medicinale in seguito alla presenza di quattro segnalazioni di grave danno al fegato, tre dei quali si sono conclusi con un trapianto di fegato, in pazienti trattati con il medicinale.** Il Comitato di valutazione dei rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha effettuato una prima valutazione dei casi di danno epatico e ha ritenuto che Esmya possa esserne la causa. **Vista la gravità del danno epatico osservato e la probabile correlazione con l'uso del medicinale, si ritiene necessaria una revisione più approfondita.** Adesso il PRAC valuterà tutti i dati disponibili per determinare se vi siano implicazioni nell'uso di Esmya. Mentre è in corso la revisione, i pazienti devono contattare il proprio medico per qualsiasi domanda o dubbio sul loro trattamento. Ulipristal acetato è anche il principio attivo di un altro medicinale autorizzato per la contraccezione d'emergenza, in dose singola, di nome ellaOne. Con ellaOne non sono stati segnalati casi di grave danno epatico e al momento non vi sono problemi nell'uso di questo medicinale.

**[Nota Informativa Importante su Cladribina \(Litak, Leustatin\)](#)** del 1 Dicembre 2017

La cladribina è un analogo nucleosidico della purina che agisce come antimetabolita.

I medicinali contenenti cladribina autorizzati per indicazioni oncologiche sono:

- Litak, indicato nel trattamento della leucemia a cellule capellute (HCL).
- Leustatin, indicato per il trattamento della HCL e della leucemia linfocitica cronica a cellule B (CLL).

Con l'uso di cladribina sono stati riportati casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), compresi casi fatali da 6 mesi a diversi anni dopo il trattamento.

**Dal momento che la cladribina può indurre mielosoppressione, immunosoppressione e linfopenia che può durare diversi mesi, il rischio potenziale di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)** (una rara, potenzialmente fatale, malattia demielinizante progressiva del cervello causata



DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE  
Centro di Farmacovigilanza

dalla riattivazione del virus JC) **può aumentare**. Sono stati riportati casi di PML associati all'uso di cladribina quando utilizzata in indicazioni oncologiche. **La linfopenia indotta dall'uso prolungato di cladribina può essere un potenziale fattore di rischio per PML.** Le informazioni per gli operatori sanitari e per i pazienti sono attualmente in fase di aggiornamento. La cladribina è autorizzata anche per il trattamento della sclerosi multipla ricorrente altamente attiva (SM). Le informazioni sulle caratteristiche del prodotto della cladribina per l'indicazione SM includono già un avvertimento circa il rischio di PML.

---

**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.

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



DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE  
Centro di Farmacovigilanza

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 inoltrato.

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](http://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](mailto:farmacovigilanza@ospfe.it)

[farmacovigilanza@ausl.fe.it](mailto:farmacovigilanza@ausl.fe.it)