

U.O. FARMACIA OSPEDALIERA
Centro di Farmacovigilanza

FARMACOVIGILANZA
Comunicato Sicurezza Farmaci – Agosto 2018



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

In questo numero:

- [Comunicazione EMA su medicinali a base di valsartan prodotto dall'azienda Zhejiang Tianyu:](#) Come parte della revisione in corso dei medicinali a base di valsartan, EMA è venuta a conoscenza che bassi livelli di N-nitrosodimetilammina (NDMA) sono stati rilevati nella sostanza attiva prodotta da una seconda azienda, Zhejiang Tianyu. Nessun medicinale contenente valsartan approvato in Italia contiene la sostanza attiva prodotta da Zhejiang Tianyu.
- [Nota Informativa importante su farmaci contenenti valproato:](#) Importanti informazioni di sicurezza riguardanti le nuove controindicazioni relative all'utilizzo dei farmaci contenenti valproato nelle donne in età fertile e le nuove misure di minimizzazione del rischio relative all'esposizione in gravidanza.
- [Nota Informativa Importante su soluzioni per infusione contenenti amido idrossietilico \(HES\):](#) Nonostante le restrizioni introdotte nel 2013, le soluzioni per infusione contenenti HES continuano a essere utilizzate in popolazioni controindicate. Le soluzioni per infusione contenenti HES saranno soggette ad un programma di accesso controllato che sarà implementato dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Questi medicinali saranno forniti solo agli ospedali/centri che saranno accreditati.
- [Nota Informativa Importante su Zinbryta \(Daclizumab beta\):](#) Nuove e importanti informazioni su casi di encefalite immunomediata, inclusa encefalite da anticorpi anti-recettore NMDA, segnalati diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento con Zinbryta.
- [Nota Informativa Importante su Cinryze:](#) Poiché la situazione della fornitura del farmaco in Europa rimane difficile e la domanda del prodotto continua a superare le attuali capacità produttive, Shire desidera reiterare le raccomandazioni fatte nel giugno 2017 e i medici prescrittori devono continuare a seguire i consigli suggeriti
- [Nota Informativa Importante su Xofigo \(radio 223 dicloruro\):](#) L'uso di Xofigo (radio 223 dicloruro) è associato ad un aumentato rischio di fratture. Lo stato di salute dell'osso e il rischio basale di fratture

U.O. FARMACIA OSPEDALIERA Centro di Farmacovigilanza

devono essere valutati prima dell'inizio del trattamento e devono essere strettamente monitorati per almeno 24 mesi. Deve essere preso in considerazione l'uso di bifosfonati o denosumab.

- [Nota Informativa Importante su Esmya \(ulipristal acetato\)](#): L'EMA ha concluso che per ragioni di sicurezza la popolazione per cui è indicato l'uso di Esmya deve essere limitata e che sono necessarie misure per minimizzare il rischio di danno epatico
- [Comunicazione EMA sulla rivalutazione dei medicinali a base di valsartan oggetto di richiamo](#): L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) sta conducendo la valutazione dei possibili effetti sulla salute dei pazienti che hanno assunto i medicinali a base di valsartan contenenti NDMA: EMA stima che potrebbe esserci un caso extra di cancro per ogni 5.000 pazienti che abbiano assunto i farmaci interessati alla massima dose di valsartan (320 mg) ogni giorno per 7 anni.

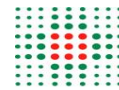
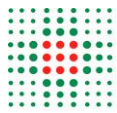
[Comunicazione EMA sui medicinali a base di valsartan prodotto dall'azienda Zhejiang Tianyu del 20 Agosto 2018 e del 10 Agosto 2018](#)

Valsartan è un antagonista del recettore dell'angiotensina. Il suo uso è indicato per trattare l'ipertensione, infarto cardiaco recente e insufficienza cardiaca. È disponibile in commercio come monocomponente o in combinazione con altri principi attivi. Come parte della revisione in corso dei medicinali a base di valsartan avviata nel luglio 2018, **EMA è venuta a conoscenza che bassi livelli di N-nitrosodimetilammina (NDMA) sono stati rilevati nella sostanza attiva prodotta anche da una seconda azienda, Zhejiang Tianyu.** I livelli di NDMA rilevati nei lotti di valsartan prodotti da Zhejiang Tianyu sono considerevolmente inferiori rispetto a quelli trovati nel principio attivo prodotto da Zhejiang Huahai, che hanno portato al richiamo di diversi medicinali a base di valsartan nel luglio 2018. L'azienda Zhejiang Tianyu non è più autorizzata a produrre il principio attivo valsartan per i medicinali dell'UE in seguito alla sospensione del suo CEP, un certificato che verifica che la qualità del valsartan soddisfa i requisiti europei. La sospensione del certificato da parte dell'European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM) è conseguente all'individuazione di bassi livelli NDMA nel principio attivo valsartan prodotto dall'azienda cinese. **Nessun medicinale contenente valsartan approvato in Italia contiene il principio attivo prodotto da Zhejiang Tianyu.**

Non vi è un rischio immediato per i pazienti, pertanto i pazienti non devono interrompere l'assunzione di qualsiasi medicinale a base di valsartan senza consultare il proprio medico o farmacista.

[Nota Informativa importante su farmaci contenenti valproato del 08 Agosto 2018](#)

Il valproato viene utilizzato nel trattamento dell'epilessia generalizzata, nell'epilessia parziale e nel trattamento del disturbo bipolare. A seguito dell'ultima revisione condotta a livello europeo, l'Agenzia Italiana del Farmaco in accordo con EMA comunica nuove importanti informazioni di sicurezza riguardanti le nuove controindicazioni relative all'utilizzo dei farmaci contenenti valproato (sodio valproato, magnesio valproato, acido valproico, semisodico valproato e



U.O. FARMACIA OSPEDALIERA
Centro di Farmacovigilanza

valpromide) nelle donne in età fertile e le nuove misure di minimizzazione del rischio relative all'esposizione in gravidanza;

- **Valproato non deve essere usato nelle bambine e nelle donne in età fertile a meno che altri trattamenti si siano dimostrati inefficaci o non tollerati.**
- **I bambini esposti a Valproato in utero hanno un maggiore rischio di presentare gravi disturbi dello sviluppo** (fino al 30 - 40% dei casi) e malformazioni congenite (approssimativamente nel 10% dei casi).
- Per la gravidanza e per le donne in età fertile si applicano le seguenti nuove controindicazioni:
 - **Nell'epilessia:**
 - **Valproato è controindicato in gravidanza**, salvo il caso in cui non sia possibile un trattamento alternativo adeguato.
 - **Valproato è controindicato nelle donne in età fertile**, salvo il caso in cui vengano garantite le condizioni previste dal Programma di prevenzione delle gravidanze;
 - **Nel disturbo bipolare:**
 - **Valproato è controindicato in gravidanza.**
 - **Valproato è controindicato nelle donne in età fertile**, salvo il caso in cui vengano garantite le condizioni previste dal Programma di prevenzione delle gravidanze.
- **Valproato è associato in modo dose-dipendente al rischio di gravidanza con esito anomalo, sia se assunto da solo che in combinazione ad altri farmaci.** Dati scientifici suggeriscono che quando Valproato è assunto per l'epilessia con altri farmaci, il rischio di gravidanza con esito anomalo è maggiore rispetto a quando assunto da solo.

Si ricorda che al link <http://www.aifa.gov.it/content/aggiornamento-degli-strumenti-di-minimizzazione-del-rischio-correlato-all%E2%80%99uso-del-valproato-> sono disponibili gli strumenti di minimizzazione del rischio correlato all'uso di valproato nelle donne in età fertile.

[Nota Informativa Importante su soluzioni per infusione contenenti amido idrossietilico \(HES\) del 07 Agosto 2018](#)

Nonostante le restrizioni introdotte nel 2013, studi sull'uso del medicinale hanno dimostrato che le soluzioni per infusione contenenti HES hanno continuato a essere utilizzate in popolazioni controindicate, inclusi pazienti con sepsi, compromissione renale o in condizioni critiche. Tale uso controindicato è associato a un rischio di gravi danni, che includono un aumento della mortalità. Inoltre, le restrizioni alle indicazioni d'uso non sono state correttamente seguite. **Le soluzioni per infusione contenenti HES saranno soggette ad un programma di accesso controllato che sarà implementato dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Questi medicinali saranno forniti solo agli ospedali/centri che saranno accreditati.** Per ottenere

U.O. FARMACIA OSPEDALIERA
Centro di Farmacovigilanza

l'accreditamento, gli operatori sanitari che li prescrivono o li somministrano dovranno seguire una formazione obbligatoria sul loro uso sicuro ed efficace. **I prodotti contenenti HES devono essere utilizzati solo per il trattamento dell'ipovolemia causata da emorragia quando si ritiene che il trattamento con cristalloidi in monoterapia non sia sufficiente e non devono essere utilizzati in pazienti con sepsi, compromissione renale o in condizioni critiche.** L'elenco completo delle controindicazioni è riportato nelle informazioni sul prodotto e comprendono sepsi, pazienti critici, compromissione renale o terapia renale sostitutiva, pazienti disidratati, ustioni, emorragia intracranica o cerebrale, pazienti iperidratati, inclusi pazienti con edema polmonare, coagulopatia grave e funzione epatica gravemente compromessa.

[Nota Informativa Importante su Zinbryta \(Daclizumab beta\) del 07 Agosto 2018](#)

L'autorizzazione all'immissione in commercio di Zinbryta (daclizumab beta), indicato in pazienti adulti nel trattamento della sclerosi multipla nelle forme recidivanti è stata sospesa e il medicinale è stato richiamato dal mercato europeo nel marzo 2018, in seguito alla segnalazione, in pazienti trattati con Zinbryta, di reazioni gravi e potenzialmente fatali che interessano il cervello (tra cui l'encefalite e la meningoencefalite), il fegato e altri organi.

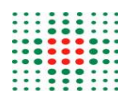
I medici sono stati avvisati della necessità di monitorare i pazienti almeno mensilmente dopo l'interruzione del trattamento, e con maggiore frequenza se clinicamente indicato, per un periodo fino a sei mesi dopo l'ultima dose.

Al 10 luglio 2018, sono stati segnalati 7 casi di encefalite dopo l'interruzione di Zinbryta, tra cui encefalite da anticorpi contro il recettore N-metil-D-aspartato (NMDA), in pazienti durante il trattamento con Zinbryta e anche diversi mesi dopo l'interruzione di Zinbryta. I casi di encefalite da anticorpi anti-NMDA si sono verificati circa 3-4 mesi dopo l'interruzione del trattamento con Zinbryta. I pazienti con encefalite da anticorpi anti-recettore NMDA hanno presentato cefalea, febbre, vomito, confusione, tremori, disturbi alla vista e convulsioni. **Tutti i pazienti che hanno interrotto il trattamento con Zinbryta e le persone che li assistono, devono contattare immediatamente il loro medico qualora compaiano sintomi prodromici o sintomi precoci comuni di natura comportamentale, neurologica, cognitiva o disturbi del movimento.** Nei casi in cui si sospetti un'encefalite in pazienti che hanno interrotto il trattamento con Zinbryta, si deve considerare il prima possibile l'esecuzione del test per gli anticorpi antirecettore NMDA nel liquido cerebrospinale (CSF) e nel siero, come supporto alla diagnosi. I casi devono essere esaminati da uno specialista con esperienza nella diagnosi e nella gestione dell'encefalite autoimmune. **Il monitoraggio per l'encefalite dovrebbe essere proseguito fino ai 12 mesi successivi all'interruzione del trattamento.**

[Nota Informativa Importante su Cinryze del 06 Agosto 2018](#)

CINRYZE è approvato nell'Unione Europea per le seguenti indicazioni terapeutiche:

- Trattamento e prevenzione pre-procedura di attacchi di angioedema in adulti, adolescenti e bambini (a partire dai 2 anni di età) con angioedema ereditario (AEE).



U.O. FARMACIA OSPEDALIERA Centro di Farmacovigilanza

– Prevenzione di routine di attacchi di angioedema in adulti, adolescenti e bambini (a partire dai 6 anni di età) con attacchi severi e ricorrenti di angioedema ereditario (AEE), intolleranti o insufficientemente protetti dai trattamenti di prevenzione orali, o in pazienti non adeguatamente gestiti con il trattamento acuto ripetuto.

Una Nota Informativa importante (NII) è stata inviata nel mese di giugno 2017 in relazione alla gestione della carenza di CINRYZE in Europa. Poiché la situazione della fornitura rimane difficile e la domanda del prodotto continua a superare le attuali capacità produttive, Shire desidera reiterare le raccomandazioni fatte nella precedente comunicazione e i medici prescrittori devono continuare a seguire i consigli suggeriti. **A causa della continua carenza della fornitura, Shire richiede quanto segue:**

- Quando il medicinale Cinryze è utilizzato per il trattamento e la prevenzione pre-procedura degli attacchi di angioedema, i medici prescrittori devono considerare opzioni alternative di trattamento.
- Quando è utilizzato per la prevenzione di routine degli attacchi di angioedema, i pazienti che sono già in trattamento con CINRYZE possono continuare a ricevere CINRYZE in quanto non sono disponibili trattamenti alternativi approvati per la prevenzione a lungo termine.
- Considerare di non iniziare il trattamento per la prevenzione di routine in nuovi pazienti.

[Nota Informativa Importante su Xofigo \(radio 223 dicloruro\) del 06 Agosto 2018](#)

Xofigo è utilizzato nel trattamento degli adulti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note.

L'uso di Xofigo è associato ad un aumentato rischio di fratture. In uno studio clinico che ha valutato il radio-223 dicloruro (Xofigo) in associazione con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone è stato anche osservato un possibile aumento del rischio di decesso nei pazienti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione, asintomatico o lievemente sintomatico. Il radio-223 deve essere utilizzato esclusivamente in monoterapia o in associazione con un analogo dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (luteinising hormone-releasing hormone, LHRH) per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) e con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note, in progressione dopo almeno due precedenti linee di terapia sistemica per il mCRPC (diverse dagli analoghi dell'LHRH) o non eleggibili ai trattamenti sistemici disponibili per il mCRPC. Il radio-223 è controindicato in associazione con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone. Il radio-223 non è raccomandato nei pazienti con basso livello di metastasi ossee osteoblastiche, in pazienti con solo metastasi ossee asintomatiche e in associazione con altre terapie antitumorali sistemiche diverse dagli analoghi del LHRH. Nei pazienti con metastasi ossee lievemente sintomatiche occorre valutare con attenzione che il beneficio del trattamento sia superiore ai rischi. **Lo stato di salute dell'osso e il rischio basale di fratture devono essere valutati prima dell'inizio del trattamento e**

U.O. FARMACIA OSPEDALIERA
Centro di Farmacovigilanza

devono essere strettamente monitorati per almeno 24 mesi. Deve essere preso in considerazione l'uso di bifosfonati o denosumab.

[Nota Informativa Importante su Esmya \(ulipristal acetato\) del 03 Agosto 2018](#)

Esmya è indicato nel trattamento pre-operatorio con sintomi, da moderati a gravi, di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva. E' anche indicato nel trattamento intermittente con sintomi, da moderati a gravi, di fibromi uterini in età riproduttiva. **Quattro casi di grave danno epatico che hanno portato a trapianto di fegato e altri casi di insufficienza epatica sono stati segnalati con Esmya.** Nel febbraio 2018, come misura precauzionale provvisoria, EMA ha raccomandato di non iniziare il trattamento con Esmya in nuove pazienti e nelle pazienti in trattamento intermittente che hanno completato un precedente ciclo di trattamento.

A causa dei rischi sopracitati, si è deciso di applicare le seguenti misure:

1) Limitazione dell'indicazione terapeutica: per il trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini, **Esmya deve essere usato solo in donne in età riproduttiva e se non sono eleggibili all'intervento chirurgico.** Esmya continua a essere indicato per un ciclo di terapia (fino a 3 mesi) nel trattamento preoperatorio dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva.

2) Nuova controindicazione: Esmya è controindicato nelle pazienti con patologia epatica sottostante.

3) Requisiti per il monitoraggio della funzionalità epatica: I test di funzionalità epatica devono essere eseguiti prima di iniziare ogni ciclo di trattamento, una volta al mese durante i primi due cicli di trattamento e 2-4 settimane dopo l'interruzione del trattamento. Non iniziare il trattamento con Esmya se i livelli di alanina transaminasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST) superano di 2 volte il limite superiore di normalità (ULN) (isolate o in combinazione con bilirubina $> 2 \times \text{ULN}$). Interrompere il trattamento nelle pazienti con livelli di ALT o AST $> 3 \times \text{ULN}$.

4) Raccomandazione alle pazienti: si deve raccomandare alle pazienti di **fare attenzione a segni e sintomi di danno epatico.** In caso di segni o sintomi indicative di tale danno, il trattamento deve essere interrotto. Le pazienti devono essere sottoposte immediatamente a indagini tra cui i test di funzionalità epatica.

[Comunicazione EMA sulla rivalutazione dei medicinali a base di valsartan oggetto di richiamo del 02 Agosto 2018](#)

E' in corso la valutazione dei possibili effetti sulla salute dei pazienti che hanno assunto i medicinali a base di valsartan contenenti NDMA - un'impurezza riscontrata nella sostanza attiva prodotta da Zhejiang Huahai Pharmaceuticals. NDMA è classificata come probabile cancerogeno per l'uomo, in base ai risultati di test sugli animali. E' presente in alcuni cibi e fonti d'acqua ma non ci si aspetta possa causare danno quando ingerita a livelli molto bassi. **A seguito di una valutazione preliminare, EMA stima che potrebbe esserci un caso extra di cancro per ogni 5.000 pazienti che abbiano assunto i farmaci interessati alla massima dose di valsartan (320 mg) ogni**



U.O. FARMACIA OSPEDALIERA Centro di Farmacovigilanza

giorno per 7 anni. Questa stima si basa sui livelli medi di questa impurezza rilevati nella sostanza attiva prodotta da Zhejiang Huahai Pharmaceuticals (60 parti per milione). Il possibile rischio di cancro è stato estrapolato da studi su animali e deve essere considerato nel contesto del rischio di cancro durante il corso della vita in EU (1 su 3) e dell'esposizione a NDMA da altre fonti. Questa stima preliminare si basa sul presupposto che NDMA presente nella sostanza attiva è riportato nel prodotto finale nella stessa quantità. **Tutti i medicinali a base di valsartan contenenti il principio attivo di Zhejiang Huahai Pharmaceuticals sono stati ritirati dalle farmacie in EU, ma sono disponibili diversi altri medicinali a base di valsartan non interessati da tale impurezza.**

[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-accura-del-centro-di-farmacovigilanza-della-regione-emilia-romagna/view>

[Portale del gruppo interregionale di Farmacovigilanza](#)

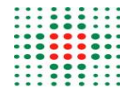
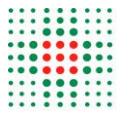
Si riporta di seguito il sito del gruppo interregionale di Farmacovigilanza composto da rappresentanti dei Centri regionali di farmacovigilanza di Veneto, Lombardia, Toscana, Emilia-Romagna e Campania e dall'editore scientifico Zadig, a cui contribuisce anche il Reference Centre for Education and Communication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



U.O. FARMACIA OSPEDALIERA
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

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