

U.O. FARMACIA OSPEDALIERA  
Centro di Farmacovigilanza

## FARMACOVIGILANZA

Comunicato Sicurezza Farmaci – Luglio 2018



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

In questo numero:

- [Nota Informativa Importante su Spinraza \(nusinersen\)](#): segnalazioni di casi di idrocefalo comunicante non correlati a meningite o emorragia in pazienti trattati con Spinraza
- [Nota Informativa Importante su medicinali contenenti Finasteride](#): segnalati casi di depressione e/o ideazione suicidaria con l'uso di medicinali contenenti finasteride 1 mg, indicati per il trattamento degli stati precoci di alopecia androgenetica negli uomini di età compresa tra i 18 e i 41 anni
- [Nota Informativa Importante su filgrastim, lenograstim, lipegfilgrastim e pegfilgrastim](#): rischio di aortite in pazienti sani o oncologici trattati con gli G-CSF: filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim e lipegfilgrastim
- [Comunicazione EMA su Xofigo](#): L'Agenzia Europea per i medicinali ha concluso la revisione del medicinale antitumorale Xofigo (radio-223 dicloruro), e ha raccomandato di limitarne l'uso ai pazienti che sono stati sottoposti a due precedenti trattamenti per il carcinoma prostatico metastatico o che non possono ricevere altri trattamenti. Xofigo non deve inoltre essere utilizzato in associazione con Zytiga (abiraterone acetato) e con i corticosteroidi prednisone o prednisolone.
- [Comunicazione EMA su medicinali contenenti il principio attivo valsartan](#): E' attualmente in corso la revisione da parte dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) dei medicinali a base di valsartan in relazione all'impurezza NMDA riscontrata nella sostanza attiva prodotta da Zhejiang Huahai Pharmaceuticals. L'impurezza è classificata come probabile cancerogeno per l'uomo, in base ai risultati di test di laboratorio, e potrebbe causare il cancro nell'uso a lungo termine.
- [Nota Informativa Importante su Keytruda \(pembrolizumab\)](#): restrizione dell'indicazione terapeutica per il trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico nei pazienti adulti, non eleggibili alla chemioterapia contenente cisplatino.
- [Nota Informativa Importante su levetiracetam \(Keppra®\)](#): da una rivalutazione cumulativa dei dati su donne in gravidanza esposte a levetiracetam (Keppra®) in monoterapia, non è emerso un aumento nel rischio di

## U.O. FARMACIA OSPEDALIERA Centro di Farmacovigilanza

malformazioni congenite maggiori. Tuttavia, questi dati non sono sufficienti per escludere completamente un rischio teratogeno.

- [Nota Informativa Importante su Tecentrig \(atezolizumab\)](#): restrizione dell'indicazione terapeutica per il trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico in pazienti adulti non eleggibili al trattamento con chemioterapia contenente cisplatino.
- [Comunicazione EMA sui medicinali a base di lisati batterici](#): avviata una revisione sui medicinali a base di lisati batterici su richiesta dall' Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), a seguito della pubblicazione di recenti studi che hanno sollevato dubbi sull'efficacia dei lisati batterici nella riduzione del numero e della gravità delle infezioni respiratorie negli adulti e nei bambini che soffrono di infezioni ripetute.
- [Comunicazione EMA sui medicinali a base di amido idrossietilico \(HES\)](#): Il CMDh ha stabilito che le soluzioni per infusione a base di amido idrossietilico (HES) debbano rimanere sul mercato a condizione che sia implementata una combinazione di misure aggiuntive per proteggere i pazienti.

### [Nota Informativa Importante su Spinraza \(nusinersen\) del 31 luglio 2018](#)

Spinraza è un medicinale indicato per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA) 5q. Spinraza viene somministrato per via intratecale mediante puntura lombare. **Nei pazienti affetti da SMA e trattati con Spinraza, inclusi i bambini, è stata segnalata la comparsa di idrocefalo comunicante non correlato a meningite o emorragia.** Date le potenziali conseguenze dell'idrocefalo non trattato, Biogen sta contattando i medici coinvolti nella cura di pazienti affetti da SMA (come neurologi e neuropediatr), per avvisarli del potenziale rischio di idrocefalo comunicante associato a Spinraza. I medici sono tenuti a illustrare questo rischio potenziale ai pazienti e/o alle persone che prestano loro assistenza, raccomandando loro di essere attenti ai segni e ai sintomi dell'idrocefalo. **Devono essere presi in considerazione accertamenti diagnostici per l'idrocefalo nei pazienti con segni e sintomi di idrocefalo, tra cui il vomito o il mal di testa persistente e una inspiegabile riduzione del livello di coscienza, e nei bambini, l'aumento della circonferenza cranica.**

Nei pazienti affetti da SMA, la gestione dell'idrocefalo ha incluso l'impianto di una derivazione ventricolo-peritoneale. I medici devono pertanto monitorare strettamente e valutare i pazienti che continuano a ricevere Spinraza dopo una derivazione ventricolo-peritoneale e informare. I pazienti e/o le persone che li assistono devono essere informati della mancanza di informazioni sui rischi e benefici di Spinraza nei pazienti con derivazione ventricolo-peritoneale.

### [Nota Informativa Importante su filgrastim, lenograstim, lipegfilgrastim e pegfilgrastim del 30 luglio 2018](#)

Filgrastim, Lenograstim, Lipegfilgrastim e Pegfilgrastim sono fattori stimolanti le colonie granulocitarie (G-CSF).

## U.O. FARMACIA OSPEDALIERA Centro di Farmacovigilanza

Sono stati segnalati rari casi di aortite in seguito a somministrazione di G-CSF in soggetti sani e in pazienti oncologici. Tra i sintomi vi sono febbre, dolore addominale, malessere, dolore dorsale e aumento dei marcatori dell'infiammazione (per es. proteina C-reattiva e conta dei leucociti). Nella maggior parte dei casi, l'aortite è stata diagnosticata con tomografia computerizzata e si è generalmente risolta dopo l'interruzione del G-CSF. **Si raccomanda agli operatori sanitari di informare il paziente dei segni e dei sintomi dell'aortite e istruirli sulla necessità di informare il medico se accusano febbre, dolore addominale, malessere e dolore alla schiena.** Dopo l'immissione in commercio dei medicinali contenenti G-CSF in letteratura sono stati segnalati rari casi di aortite quando questi medicinali sono impiegati nei pazienti oncologici trattati con citotossici e nei donatori sani sottoposti a mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico. Nella valutazione dell'aortite, se causata da un medicinale, considerare i G-CSF quali possibili medicinali responsabili.

### [Nota Informativa Importante su medicinali contenenti Finasteride del 30 Luglio 2018](#)

La finasteride è un inibitore dell'enzima 5-alfa-reduttasi che, nel dosaggio 1 mg, è stato autorizzato in Italia nel 1999 per il trattamento dell'alopecia androgenetica. In seguito alla commercializzazione dei medicinali a base di finasteride 1 mg, sono state segnalate reazioni avverse quali disfunzione sessuale e disordini psichiatrici.

Come supporto nella valutazione del rapporto rischio-beneficio del medicinale prima di intraprendere una decisione terapeutica per il trattamento dell'alopecia androgenetica, **l'AIFA ricorda che durante la terapia con finasteride 1 mg, i pazienti devono essere consapevoli del rischio che si verifichi disfunzione sessuale come evento avverso.** Inoltre, i pazienti devono essere informati del fatto che sono stati segnalati eventi avversi di disfunzione sessuale che persistevano anche dopo l'interruzione della terapia. **Gli Operatori Sanitari devono monitorare attentamente i pazienti durante il trattamento con finasteride 1 mg per la comparsa di sintomi psichiatrici** (inclusi ansia, depressione, e ideazione suicidaria) e, se questi si dovessero verificare, il trattamento deve essere interrotto e il paziente deve richiedere il consiglio del medico.

### [Comunicazione EMA su Xofigo del 27 Luglio 2018 e del 13 Luglio 2018](#)

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 per i medicinali (EMA) ha concluso la revisione del medicinale antitumorale Xofigo (radio-223 dicloruro), e ha raccomandato di limitarne l'uso ai pazienti che sono stati sottoposti a due precedenti trattamenti per il carcinoma prostatico metastatico o che non possono ricevere altri trattamenti.** Xofigo non deve inoltre essere utilizzato in associazione con Zytiga (abiraterone acetato) e con corticosteroidi prednisone o prednisolone o altre terapie oncologiche sistemiche, ad eccezione della terapia ormonale. In aggiunta, il medicinale non deve essere usato in pazienti che non presentano sintomi, in linea con l'indicazione attuale; inoltre, l'uso di Xofigo non è raccomandato nei pazienti con un limitato numero di metastasi ossee osteoblastiche. La revisione

## U.O. FARMACIA OSPEDALIERA Centro di Farmacovigilanza

di Xofigo è stata condotta dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA, a seguito dei dati di uno studio clinico i quali suggerivano che i pazienti che assumevano Xofigo in combinazione con Zytiga e prednisone/prednisolone potevano essere a rischio di mortalità precoce e presentavano più fratture rispetto ai pazienti che assumevano placebo con Zytiga e prednisone/prednisolone. Lo studio includeva pazienti senza sintomi o con sintomi lievi, mentre Xofigo è autorizzato solamente in pazienti con sintomi. Inoltre la combinazione di medicinali utilizzata nello studio è ora controindicata.

### [Comunicazione EMA su medicinali contenenti il principio attivo valsartan del 17 Luglio 2018](#)

Valsartan è un antagonista del recettore dell'angiotensina II usato per trattare l'ipertensione, infarto cardiaco recente e insufficienza cardiaca. È disponibile come monocomponente o in combinazione con altri principi attivi. **E' attualmente in corso la revisione da parte dell' Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) dei medicinali a base di valsartan in relazione a un'impurezza riscontrata nella sostanza attiva prodotta da Zhejiang Huahai Pharmaceuticals. L'impurezza N-nitrosodimetilammina (NDMA) è classificata come probabile cancerogeno per l'uomo, in base ai risultati di test di laboratorio, e potrebbe causare il cancro nell'uso a lungo termine.** Nelle ultime settimane, le autorità sanitarie nazionali hanno richiamato i medicinali contenenti valsartan prodotti da Zhejiang Huahai e questi medicinali non devono essere più disponibili nelle farmacie di tutta l'Unione Europea. Anche se è necessaria un'ulteriore valutazione, non vi è un rischio immediato e i pazienti che assumono valsartan sono invitati a non interrompere i trattamenti a meno che non siano stati consigliati di farlo dal loro farmacista o dal medico. **Gli operatori sanitari devono seguire i consigli specifici delle autorità sanitarie nazionali in merito ai medicinali nel loro paese. È ancora troppo presto per fornire informazioni sul rischio a lungo termine che NDMA potrebbe avere comportato per i pazienti.** L'EMA considera questo aspetto della revisione una priorità e aggiornerà il pubblico non appena saranno disponibili nuove informazioni.

### [Nota Informativa Importante su Keytruda \(pembrolizumab\) del 09 Luglio 2018](#)

L'indicazione terapeutica di KEYTRUDA per il trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico nei pazienti adulti che non sono eleggibili alla chemioterapia a base di cisplatino, è stata modificata come segue: **"KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico negli adulti che non sono eleggibili alla chemioterapia contenente cisplatino e il cui tumore esprime PD-L1 con combined positive score (CPS)  $\geq 10$ ."** I dati preliminari derivanti da uno studio clinico in corso (KEYNOTE-361) mostrano una ridotta sopravvivenza con KEYTRUDA in monoterapia rispetto alla chemioterapia standard, quando utilizzato come trattamento di prima linea in pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, il cui tumore presenta una bassa espressione del ligando 1 della proteina della morte programmata (PD-L1).

## U.O. FARMACIA OSPEDALIERA Centro di Farmacovigilanza

L'indicazione terapeutica di KEYTRUDA per il trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico negli adulti che hanno ricevuto una precedente chemioterapia contenente platino, rimane invariata.

### [Nota Informativa Importante su levetiracetam \(Keppra®\) del 09 Luglio 2018](#)

Keppra è indicato come monoterapia nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti ed adolescenti a partire dai 16 anni di età con epilessia di nuova diagnosi. Keppra è inoltre indicato quale terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza secondaria generalizzazione in adulti, adolescenti, bambini ed infanti a partire da 1 mese di età con epilessia; nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti ed adolescenti a partire dai 12 anni di età con Epilessia Mioclonica Giovanile e nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in adulti ed adolescenti a partire dai 12 anni di età con Epilessia Generalizzata Idiopatica.

**Da una rivalutazione cumulativa dei dati su donne in gravidanza esposte a levetiracetam (Keppra®) in monoterapia (più di 1.800, tra le quali in oltre 1.500 l'esposizione si è verificata durante il primo trimestre) non è emerso un aumento nel rischio di malformazioni congenite maggiori. Tuttavia, questi dati non sono sufficienti per escludere completamente un rischio teratogeno. Al momento, è disponibile solo un numero limitato di dati sullo sviluppo neurologico di bambini esposti in utero a levetiracetam (Keppra®) in monoterapia. Tuttavia, gli studi epidemiologici disponibili (condotti su circa 100 bambini esposti in utero) non suggeriscono un aumento del rischio di disturbi o ritardi dello sviluppo neurologico. Il trattamento con levetiracetam (Keppra®) deve essere sempre riconsiderato da uno specialista nel momento in cui una paziente con epilessia sta pianificando una gravidanza e le pazienti devono essere informate dei rischi noti. In base ai dati disponibili, levetiracetam (Keppra®) può essere usato durante la gravidanza, se ritenuto clinicamente necessario dopo un'accurata valutazione. Durante la gravidanza occorre tenere presenti le seguenti raccomandazioni:**

- si raccomanda di utilizzare la dose efficace più bassa;
- ove possibile, si deve preferire la monoterapia, in quanto la terapia con più farmaci antiepilettici (FAE) potrebbe comportare un maggiore rischio di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, a seconda del/i FAE usato/i in associazione;
- è necessario garantire un'adeguata presa in carico clinico delle donne in gravidanza trattate con levetiracetam (Keppra®), dal momento che i cambiamenti fisiologici che accompagnano la gravidanza potrebbero ridurre il rapporto dose/concentrazioni plasmatiche di levetiracetam (soprattutto durante il 3° trimestre).

### [Nota Informativa Importante su Tecentriq \(atezolizumab\) del 09 Luglio 2018](#)

I dati preliminari provenienti da uno studio clinico in corso (IMVigor130) mostrano una ridotta sopravvivenza con Tecentriq in monoterapia rispetto alla chemioterapia a base di platino quando usato come trattamento di prima linea in pazienti affetti da carcinoma uroteliale con bassa espressione della proteina PD-L1.

## U.O. FARMACIA OSPEDALIERA Centro di Farmacovigilanza

Di conseguenza, si applica una restrizione dell'indicazione terapeutica di Tecentriq come trattamento di prima linea per il carcinoma uroteliale. **Tecentriq deve ora essere utilizzato come trattamento di prima linea per il carcinoma uroteliale solo se il paziente mostra un'elevata espressione di PD-L1 come specificato di seguito: "Tecentriq in monoterapia è indicato nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma uroteliale (UC) localmente avanzato o metastatico: dopo una precedente chemioterapia contenente platino, o che sono considerati non eleggibili al cisplatino e il cui tumore presenta un' espressione di PD-L1  $\geq$  5%."**

L'uso di Tecentriq dopo una precedente chemioterapia rimane invariato.

### [Comunicazione EMA sui medicinali a base di lisati batterici del 02 Luglio 2018](#)

I medicinali a base di lisati batterici sono utilizzati da soli o in combinazione con altri medicinali per il trattamento o la prevenzione di infezioni del tratto respiratorio superiore o inferiore o per il trattamento di patologie respiratorie croniche come la bronchite cronica e la malattia polmonare ostruttiva cronica.

L'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) ha avviato una revisione dei medicinali a base di lisati batterici, che sono autorizzati in alcuni Stati Membri dell'UE per il trattamento e la prevenzione di patologie infettive del tratto respiratorio e per patologie respiratorie croniche in quanto recenti studi hanno sollevato dubbi sull'efficacia dei lisati batterici nella riduzione del numero e della gravità delle infezioni respiratorie negli adulti e nei bambini che soffrono di infezioni ripetute. Inoltre, in casi molto rari, è noto che questi medicinali causano gravi effetti avversi legati al sistema immunitario. Questa revisione è stata richiesta dall'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA). L'EMA revisionerà ora tutte le informazioni disponibili e raccomanderà se mantenere, variare o sospendere l'autorizzazione al commercio di questi medicinali in tutta l'UE.

### [Comunicazione EMA sui medicinali a base di amido idrossietilico \(HES\) del 02 Luglio 2018](#)

Le soluzioni per infusione HES vengono utilizzate per reintegrare il volume plasmatico in seguito a perdita acuta di sangue, laddove il trattamento con medicinali alternativi noti come "cristalloidi" in monoterapia non sia considerato sufficiente.

Nel gennaio 2018, il PRAC dell'EMA aveva raccomandato di sospendere le autorizzazioni all'immissione in commercio di questi medicinali perché continuavano ad essere utilizzati nei pazienti in condizioni critiche e nei pazienti con sepsi nonostante le restrizioni introdotte nel 2013 a causa del rischio di danno renale e mortalità in queste popolazioni di pazienti.

**Il CMDh1 ha stabilito che le soluzioni per infusione a base di amido idrossietilico (HES) debbano rimanere sul mercato a condizione che sia implementata una combinazione di misure aggiuntive per proteggere i pazienti. Ciò fa seguito ad ulteriori riflessioni, in consultazione con gli Stati membri dell'Unione Europea (UE), sull'opportunità di introdurre nuove misure che possano ridurre efficacemente i rischi associati a questi medicinali.**

Le nuove misure sono:

## U.O. FARMACIA OSPEDALIERA Centro di Farmacovigilanza

-l'implementazione di un programma di accesso controllato da parte dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio al fine di garantire che solo gli ospedali accreditati siano riforniti di questi medicinali. L'accreditamento prevede che gli operatori sanitari interessati ricevano specifica formazione sull'utilizzo in sicurezza delle soluzioni per infusione a base di HES.

- avvertenze riportate sulla confezione dei medicinali e nella parte superiore del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) che ricordino agli operatori sanitari che questi medicinali non devono essere utilizzati in pazienti con sepsi o con insufficienza renale o in pazienti critici;
- inviare direttamente una comunicazione scritta agli operatori sanitari per assicurarsi che siano pienamente consapevoli delle condizioni d'uso dei medicinali e delle popolazioni di pazienti che non devono riceverli a causa di un aumento del rischio di danno renale e mortalità;

Inoltre, il CMDh ha richiesto ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di condurre studi per verificare che solo i pazienti che dovrebbero essere trattati con questi medicinali li ricevano. Ciò in aggiunta agli studi in corso per valutare i benefici e i rischi delle soluzioni HES in pazienti con trauma e sottoposti a chirurgia elettiva.

---

### [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>

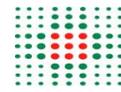
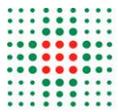
### [Portale del gruppo interregionale di Farmacovigilanza](#)

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;



**U.O. FARMACIA OSPEDALIERA**  
Centro di Farmacovigilanza

- 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](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)