

U.O. FARMACIA OSPEDALIERA
Centro di Farmacovigilanza

FARMACOVIGILANZA

Comunicato Sicurezza Farmaci – Ottobre 2018



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

In questo numero:

- [Nota Informativa Importante sui medicinali iniettabili a base di idarubicina cloridrato:](#) I calcoli per la ricostituzione dell'idarubicina cloridrato effettuati considerando la base libera del principio attivo (idarubicina) possono portare ad un sovradosaggio. Gli Operatori Sanitari devono sempre eseguire i calcoli per la ricostituzione del medicinale tenendo in considerazione la forma salificata "idarubicina cloridrato".
- [Nota Informativa Importante su medicinali contenenti fluorochinoloni:](#) Le ditte titolari di specialità medicinali contenenti fluorochinoloni (ciprofloxacina – levofloxacina – moxifloxacina – pefloxacina – prulifloxacina – rufloxacina – norfloxacina – lomefloxacina) informano sull' introduzione di una nuova avvertenza riguardante il rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta associato a fluorochinoloni per uso sistemico e inalatorio.
- [Nota Informativa Importante su Idroclorotiazide:](#) Studi farmacoepidemiologici hanno evidenziato un aumento del rischio di tumore cutaneo non melanoma (TCNM) (carcinoma a cellule basali, carcinoma a cellule squamose) con esposizione a dosi cumulative crescenti di idroclorotiazide (HCTZ).
- [Comunicazione EMA sulla revisione dei sartani:](#) I risultati dell'ispezione del sito Chuannan dell'azienda Zheijiang Huahai a Linhai in Cina hanno rilevato lacune nel modo in cui la società investigava le impurezze nei prodotti a base di valsartan e hanno portato le autorità dell'UE a rilasciare una dichiarazione di non conformità con la Good Manufacturing Practice (GMP), vietando l'uso del suo valsartan nei medicinali dell'UE.
- [Nota Informativa Importante su Sildenafil:](#) Lo studio clinico STRIDER, sull'uso di sildenafil nel trattamento della restrizione della crescita intrauterina (IUGR), è stato prematuramente interrotto per la maggiore incidenza di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN) e per il dato complessivo sul decesso neonatale nel braccio trattato con sildenafil nello studio.
- [Nota Informativa Importante su Ozurdex \(Desametasone\):](#) Importanti informazioni e azioni correttive da intraprendere a seguito del rilevamento, durante uno dei consueti controlli di produzione in-process, di una particella di silicone libera in una campionatura di impianti di Ozurdex. Come misura precauzionale, i lotti di OZURDEX identificati come difettosi sono stati ritirati dal mercato europeo.
- [Comunicazione EMA su Antibiotici Fluorochinolonici e chinolonici:](#) Il Comitato di Valutazione dei Rischi per

U.O. FARMACIA OSPEDALIERA Centro di Farmacovigilanza

la Farmacovigilanza (PRAC), ha raccomandato restrizioni dell'uso di antibiotici fluorochinoloni e chinoloni (somministrati per bocca, per iniezione o per via inalatoria) a seguito di una revisione degli effetti indesiderati potenzialmente di lunga durata e invalidanti riportati con questi medicinali.

- [Nota Informativa Importante su Rivaroxaban \(Xarelto\)](#): Uno studio clinico di fase III, 17938 (GALILEO), in pazienti sottoposti a impianto valvolare aortico transcateretere (TAVI), è stato interrotto prematuramente sulla base di risultati preliminari che mostrano un aumento della mortalità per tutte le cause, di eventi tromboembolici e di sanguinamento nei pazienti trattati con rivaroxaban. Le analisi sono attualmente in corso.

[Nota Informativa Importante sui medicinali iniettabili a base di idarubicina cloridrato del 25 Ottobre 2018](#)

L'idarubicina cloridrato è un agente chemioterapico antimitotico e citotossico. La forma iniettabile si usa per il trattamento di alcune neoplasie sia negli adulti che nei bambini. Questa comunicazione contiene informazioni per gli Operatori Sanitari al fine di evitare possibili errori di calcolo del dosaggio con l'idarubicina cloridrato, per tutte le formulazioni iniettabili (polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso, soluzione iniettabile per uso endovenoso, concentrato per soluzione per infusione). I calcoli per la ricostituzione dell'idarubicina cloridrato effettuati considerando la base libera del principio attivo (idarubicina) possono portare ad un sovradosaggio. Gli Operatori Sanitari devono sempre eseguire i calcoli per la ricostituzione del medicinale tenendo in considerazione la forma salificata "idarubicina cloridrato". Al fine di minimizzare ulteriormente il rischio di errori nel calcolo del dosaggio, i Titolari dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio di medicinali a base di idarubicina cloridrato aggiorneranno il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) riportando "idarubicina cloridrato" negli opportuni paragrafi.

[Nota Informativa Importante su medicinali contenenti fluorochinoloni del 23 Ottobre 2018](#)

I fluorochinoloni sono antibiotici approvati nell'Unione Europea per il trattamento di numerose infezioni batteriche, alcune delle quali potenzialmente letali. In accordo con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), **le ditte titolari di specialità medicinali contenenti fluorochinoloni per uso sistemico e inalatorio (ciprofloxacina – levofloxacina – moxifloxacina – pefloxacina – prulifloxacina – rufloxacina – norfloxacina – lomefloxacina) informano sull' introduzione di una nuova avvertenza riguardante il rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta**, in particolare nelle persone anziane. Nei pazienti a rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, i fluorochinoloni devono essere utilizzati solo dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche. **Le condizioni che predispongono all'aneurisma e alla dissezione dell'aorta comprendono una storia familiare di aneurisma, aneurisma aortico o dissezione aortica pre-esistente, sindrome di Marfan, sindrome vascolare di Ehlers-Danlos, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, malattia di Behçet, ipertensione e aterosclerosi.** I pazienti devono essere allertati del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta e devono essere invitati a cercare assistenza medica immediata in pronto soccorso in caso di improvviso e severo dolore addominale, toracico o alla schiena.

U.O. FARMACIA OSPEDALIERA Centro di Farmacovigilanza

[Nota Informativa Importante su Idroclorotiazide del 17 Ottobre 2018](#)

I medicinali contenenti idroclorotiazide (HCTZ) sono ampiamente utilizzati per il trattamento dell'ipertensione, così come dell'edema cardiaco, epatico e nefrogeno o come terapia dell'insufficienza cardiaca cronica. I titolari dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di prodotti contenenti idroclorotiazide, in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), informano che:

- **Studi farmacoepidemiologici hanno evidenziato un aumento del rischio di tumore cutaneo non melanoma (TCNM) (carcinoma a cellule basali, carcinoma a cellule squamose) con esposizione a dosi cumulative crescenti di idroclorotiazide.**
- I pazienti che assumono idroclorotiazide da sola o in associazione con altri farmaci devono essere informati del rischio di TCNM e devono essere avvisati di controllare regolarmente la loro cute per identificare eventuali nuove lesioni o modifiche di quelle esistenti e a segnalare al medico ogni lesione cutanea sospetta. Le lesioni cutanee sospette devono essere esaminate includendo possibilmente esami istologici di biopsie.
- I pazienti devono essere avvertiti di limitare l'esposizione alla luce solare e ai raggi UV e utilizzare una protezione adeguata quando esposti alla luce solare e ai raggi UV, per ridurre al minimo il rischio di cancro della pelle.
- L'uso di HCTZ deve essere attentamente valutato in pazienti che hanno avuto un precedente tumore della cute

Il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha effettuato una valutazione delle fonti di dati disponibili (quali ad es. Letteratura, EudraVigilance). Due recenti studi farmaco-epidemiologici condotti su fonti di dati nazionali danesi (tra cui il Registro dei tumori Danese e il Registro Nazionale delle prescrizioni) hanno mostrato un'associazione cumulativa dose-dipendente tra HCTZ e TCNM (carcinoma a cellule basali, carcinoma a cellule squamose). L'attività fotosensibilizzante di HCTZ potrebbe agire come possibile meccanismo di sviluppo di TCNM.

[Comunicazione EMA sulla revisione dei sartani del 15 ottobre 2018](#)

Nel luglio 2018, il rilevamento delle impurezze - N-nitrosodimetilamina (NDMA) and Nnitrosodietilamina (NDEA) - nel valsartan prodotto da Zhejiang Huahai ha portato ad una revisione a livello europeo di tutti i medicinali a base di valsartan. La revisione è stata successivamente estesa ad altri medicinali appartenenti alla classe dei "sartani" quando sono stati trovati livelli molto bassi di NDEA nel principio attivo losartan prodotto da Hetero Labs in India.

La revisione in corso ora sta valutando candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan e valsartan che appartengono alla classe dei medicinali noti come antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Le autorità dell'Unione Europea stanno sottoponendo la società cinese Zhejiang Huahai a una più stretta supervisione a seguito di ispezioni europee e statunitensi che hanno rivelato carenze nella gestione della qualità presso il sito Chuannan dell'azienda a Linhai, in Cina. I risultati dell'ispezione hanno rilevato lacune nel modo in cui la società investigava le impurezze nei prodotti a base di valsartan e hanno portato le autorità dell'UE a rilasciare una dichiarazione di non conformità con la Good Manufacturing Practice (GMP), vietando l'uso del suo valsartan nei medicinali dell'UE. Con quest'ultima

U.O. FARMACIA OSPEDALIERA Centro di Farmacovigilanza

azione si intende che le autorità dell'UE supervisioneranno la produzione di altre sostanze attive prodotte da Zhejiang Huahai più strettamente.

[Nota Informativa Importante su Sildenafil del 11 Ottobre 2018](#)

Sildenafil è il principio attivo dei medicinali Revatio, Viagra e dei relativi medicinali generici. Revatio è approvato per il trattamento dei pazienti adulti e dei pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 17 anni con ipertensione arteriosa polmonare (PAH). Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Revatio attualmente autorizzato indica che l'uso in gravidanza non è raccomandato e che deve essere usato solo se strettamente necessario in donne gravide per il trattamento della PAH. Viagra e i medicinali generici sono indicati nella disfunzione erettile nell'uomo. Viagra e i medicinali generici non sono indicati nelle donne.

In accordo con l'Agenzia italiana del Farmaco (AIFA) e con l'EMA (European Medicines Agency), Pfizer, congiuntamente con le aziende titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali contenenti sildenafil informa:

- **Lo studio clinico STRIDER, sull'uso di sildenafil nel trattamento della restrizione della crescita intrauterina (IUGR), è stato prematuramente interrotto per la maggiore incidenza di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN) e per il dato complessivo sul decesso neonatale nel braccio trattato con sildenafil nello studio.**
- **Sildenafil non è approvato nel trattamento della IUGR.**
- **I medicinali contenenti sildenafil non devono essere impiegati nel trattamento della IUGR.**
- **I medicinali contenenti sildenafil devono essere impiegati solo secondo quanto approvato negli attuali Riassunti delle Caratteristiche dei Prodotti.**

[Nota Informativa Importante su Ozurdex \(Desametasone\) del 08 Ottobre 2018](#)

OZURDEX è indicato per il trattamento di pazienti adulti con riduzione della capacità visiva dovuta a edema maculare diabetico (DME) in pazienti pseudofachici, o in pazienti che si ritiene abbiano una risposta insufficiente o siano non adatti ad una terapia non-corticosteroidica, edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica di branca (BRVO) o ad occlusione venosa retinica centrale (CRVO), infiammazione del segmento posteriore dell'occhio che è causata da uveite non infettiva. **Durante un'ispezione routinaria di produzione si è riscontrata la presenza di una particella di silicone di circa 300 micron di diametro negli impianti di OZURDEX erogati dall'applicatore. E' stato confermato che la particella deriva dal manicotto in silicone dell'ago.** Alcuni lotti di Ozurdex già distribuiti sul mercato europeo sono interessati da tale difetto. La maggior parte dei lotti presentano dal 2% al 4% di unità difettose ma si sono riscontrate percentuali di difetto fino al 22%. **I lotti di OZURDEX identificati come difettosi sono stati ritirati dal mercato europeo.** I rimanenti lotti, nei quali gli ulteriori controlli non hanno identificato il difetto, verranno ritirati dal mercato non appena nuove sufficienti scorte di OZURDEX, per le quali sia stata confermata l'assenza del difetto, saranno disponibili per il mercato italiano. Fino a quando non sarà disponibile il prodotto privo di difetto, si raccomanda ai medici di prendere in considerazione trattamenti alternativi, qualora disponibili, e di utilizzare OZURDEX solo se nessun altro trattamento risultasse adatto in base alle condizioni cliniche specifiche di ogni paziente. La decisione sull'opportunità o meno di utilizzare OZURDEX deve essere presa dall'oculista sulla base della

U.O. FARMACIA OSPEDALIERA Centro di Farmacovigilanza

valutazione dei benefici legati al trattamento con OZURDEX, degli ulteriori potenziali rischi associati all'iniezione della particella di silicone insieme all'impianto di OZURDEX e dei rischi associati al ritardo nel trattamento qualora altre terapie non fossero appropriate o disponibili. Si raccomanda di utilizzare OZURDEX solo dopo aver parlato approfonditamente con il paziente del difetto riscontrato, dei suoi potenziali rischi aggiuntivi e delle opzioni terapeutiche alternative disponibili. Nel caso si continuasse il trattamento con OZURDEX, è necessario monitorare regolarmente il paziente, porre particolare attenzione agli eventi avversi e comunicare.

[Comunicazione EMA su Antibiotici Fluorochinolonici e chinolonici del 05 Ottobre 2018](#)

Chinoloni e fluorochinoloni sono una classe di antibiotici ad ampio spettro che sono attivi contro i batteri Gram-negativi e Gram-positivi. Il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC), ha raccomandato restrizioni dell'uso di antibiotici fluorochinoloni e chinoloni (somministrati per bocca, per iniezione o per via inalatoria) a seguito di una revisione degli effetti indesiderati potenzialmente di lunga durata e invalidanti riportati con questi medicinali. La revisione riguarda i seguenti medicinali: ciprofloxacina, flumechina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, pefloxacina, prulifloxacina e rufloxacina (antibiotici fluorochinoloni); cinoxacina, acido nalidixico e acido pipemidico (antibiotici chinolonici). La revisione ha tenuto conto delle opinioni dei pazienti, degli operatori sanitari e degli accademici presentate durante l'audizione pubblica dell'EMA sugli antibiotici fluorochinoloni e chinolonici a giugno 2018.

Molto raramente, i pazienti trattati con antibiotici fluorochinoloni e chinoloni, hanno subito effetti indesiderati di lunga durata e invalidanti, la maggior parte dei quali interessavano principalmente muscoli, tendini, ossa e sistema nervoso.

In seguito alla valutazione di questi effetti indesiderati, il PRAC ha raccomandato di ritirare dal commercio alcuni farmaci, compresi tutti quelli che contengono un particolare antibiotico chinolonico. Questo perché sono autorizzati solo per infezioni che non devono essere più trattate con questa classe di antibiotici.

Il PRAC ha raccomandato che i restanti antibiotici fluorochinoloni;

- non debbano essere usati per trattare infezioni non gravi o che potrebbero migliorare senza trattamento (come infezioni alla gola); per prevenire la diarrea del viaggiatore o le infezioni ricorrenti del tratto urinario inferiore ; per trattare pazienti che hanno avuto in precedenza gravi effetti collaterali con un antibiotico fluorochinolonico o chinolonico; per il trattamento di infezioni lievi o moderatamente gravi a meno che altri medicinali antibatterici comunemente raccomandati per queste infezioni non possano essere usati;
- essere usati con cautela specialmente per gli anziani, per i pazienti con problemi renali, per i pazienti che hanno avuto un trapianto di organo o quelli che sono stati trattati con un corticosteroide sistemico. Questi pazienti sono a più alto rischio di danno al tendine causati da antibiotici fluorochinoloni e chinolonici.

U.O. FARMACIA OSPEDALIERA
Centro di Farmacovigilanza

[Nota Informativa Importante su Rivaroxaban \(Xarelto\) del 03 Ottobre 2018](#)

Le indicazioni approvate per Xarelto (rivaroxaban) sono le seguenti:

- Xarelto 2,5 mg, somministrato insieme con il solo acido acetilsalicilico (ASA) o con ASA e clopidogrel o ticlopidina, è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti dopo una sindrome coronarica acuta (SCA) con biomarcatori cardiaci elevati; inoltre somministrato insieme con acido acetilsalicilico (ASA), è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti, ad alto rischio di eventi ischemici, che presentano coronaropatia (coronary artery disease, CAD) o arteriopatia periferica (peripheral artery disease, PAD) sintomatica.
- Xarelto 10 mg è autorizzato per la prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio.
- Xarelto 15 mg e Xarelto 20 mg sono autorizzati per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non-valvolare con uno o più fattori di rischio, come insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio.
- Xarelto 10 mg, Xarelto 15 mg e Xarelto 20 mg sono autorizzati per il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell'adulto.

Uno studio clinico di fase III, 17938 (GALILEO), in pazienti sottoposti a impianto valvolare aortico transcateretere (TAVI), è stato interrotto prematuramente sulla base di risultati preliminari che mostrano un aumento della mortalità per tutte le cause, di eventi tromboembolici e di sanguinamento nei pazienti trattati con rivaroxaban. Rivaroxaban non è approvato per la tromboprofilassi nei pazienti con protesi valvolari cardiache, compresi i pazienti sottoposti a TAVI, e non deve essere impiegato in tali pazienti. Il trattamento con rivaroxaban nei pazienti sottoposti a TAVI deve essere interrotto e sostituito con la terapia standard. Le analisi sono attualmente in corso.

[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-

U.O. FARMACIA OSPEDALIERA
Centro di Farmacovigilanza

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 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".

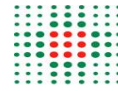
Al termine della compilazione l'utente dovrà selezionare l'Azienda sanitaria di appartenenza per poter inviare la segnalazione al Responsabile di Farmacovigilanza della propria Azienda.



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI FERRARA**
- EX LABORE FRUCTUS -



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

U.O. FARMACIA OSPEDALIERA
Centro di Farmacovigilanza

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