

U.O. FARMACIA OSPEDALIERA
Centro di Farmacovigilanza

FARMACOVIGILANZA

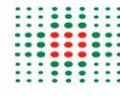
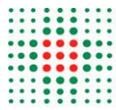
Comunicato Sicurezza Farmaci – Giugno 2019



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

In questo numero:

Darzalex (daratumumab)	1
Modafinil.....	2
Dantrolene (dantrium)	3
Medicinali contenenti leuprolina	3
Biotina	4
RoActemra® (tocilizumab)	5



U.O. FARMACIA OSPEDALIERA
Centro di Farmacovigilanza

[Nota Informativa Importante sul farmaco Darzalex \(daratumumab\) del 07 Giugno 2019](#)

L'Agenzia Italiana del Farmaco informa sul **possibile rischio di riattivazione del virus per l'epatite B** in pazienti trattati con Darzalex.

Dati provenienti da sperimentazioni cliniche e da casi post-marketing hanno identificato 6 casi di riattivazione dell'HBV nei primi sei mesi di trattamento. Inoltre i fattori di rischio osservati sono i seguenti: precedente trapianto di cellule staminali autologhe (ASCT), concomitanti e/o precedenti linee di terapia immunosoppressiva e pazienti residenti o provenienti da regioni con elevata prevalenza di HBV. Si raccomanda quindi di eseguire lo screening per l'HBV in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento con daratumumab.

Anche i pazienti già in terapia devono essere sottoposti al test per l'HBV e deve essere eseguito un monitoraggio dei segni clinici e di laboratorio di riattivazione del virus durante il trattamento e fino a 6 mesi successivi l'interruzione. Nei pazienti che sviluppano la riattivazione dell'HBV, il trattamento con daratumumab deve essere sospeso.

Si ricorda che daratumumab è indicato:

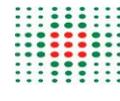
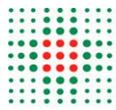
- in associazione con bortezomib, melfalan e prednisone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali.
- in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario.

Sono previsti futuri aggiornamenti sulle informazioni di sicurezza sull'utilizzo di daratumumab.

[Nota Informativa Importante sull'uso di modafinil dell'11 Giugno 2019](#)

L'Agenzia Italiana del Farmaco comunica nuove informazioni di sicurezza in merito all'utilizzo di modafinil, in quanto, sulla base dei dati post-marketing, **l'uso del farmaco durante la gravidanza è sospettato di aver causato malformazioni congenite**. Di conseguenza si comunica che:

- modafinil non deve essere utilizzato durante la gravidanza.
- è necessario assicurarsi che tutte le pazienti attualmente in trattamento (o che lo devono iniziare) siano informate e abbiano compreso il potenziale rischio per il feto, la necessità di



U.O. FARMACIA OSPEDALIERA
Centro di Farmacovigilanza

utilizzare un contraccettivo efficace e il fatto che modafinil può ridurre l'efficacia della contraccezione orale e che pertanto sono richiesti metodi contraccettivi alternativi o aggiuntivi.

Si ricorda che modafinil è indicato negli adulti per il trattamento dell'eccessiva sonnolenza associata alla narcolessia con o senza cataplessia.

Sono da preferire durante la gravidanza terapie non farmacologiche come modifiche del comportamento, igiene del sonno e riposi diurni programmati.

[Nota Informativa Importante su Dantrolene \(dantrium\) del 12 Giugno 2019](#)

L'Agenzia Italiana del Farmaco desidera informare di quanto segue:

- Alcuni flaconcini di dantrolene sodico per uso endovenoso, dopo la ricostituzione, potrebbero contenere particelle visibili. Tali particelle sono costituite da acido dantrolenico libero.
- Se la soluzione non viene filtrata, le particelle somministrate potrebbero determinare un aumento del rischio di reazioni al sito di iniezione, inclusi eritema, rash, gonfiore, dolore localizzato, tromboflebite e necrosi tissutale.
- La filtrazione non ha un impatto rilevante sulla quantità di dantrolene in soluzione e non è prevista una riduzione dell'efficacia della soluzione filtrata.
- Dal 2014, come misura di emergenza, tutti i flaconcini di DANTRIUM sono stati forniti con un ago bottonuto con filtro per rimuovere le particelle non disciolte, e con un'etichetta adesiva recante le istruzioni di utilizzo dell'ago bottonuto con filtro. Nel 2014 è stata distribuita una nota informativa importante per informare gli operatori sanitari della necessità di utilizzare l'ago bottonuto con filtro e di applicare l'etichetta adesiva ai kit di emergenza per l'ipertermia maligna.
- Un nuovo dispositivo di filtrazione, mini-spike BBraun, sarà fornito con le nuove confezioni di DANTRIUM per aumentare la velocità di somministrazione ai pazienti; il foglio illustrativo e le informazioni destinate agli operatori sanitari sono in fase di aggiornamento.
- Il mini-spike BBraun è monouso.
- Le confezioni di DANTRIUM già presenti sul mercato non saranno ritirate e dovranno essere utilizzate con gli aghi bottonuti presenti nelle confezioni.
- È necessario seguire le istruzioni per la ricostituzione fornite con ciascun flaconcino.
- Con la fornitura del nuovo dispositivo di filtrazione, mini-spike BBraun, l'etichetta adesiva per il kit di emergenza per l'ipertermia maligna non sarà più valida, e dovrà essere pertanto rimossa una volta sostituito il vecchio stock con il nuovo.

U.O. FARMACIA OSPEDALIERA
Centro di Farmacovigilanza

[Comunicazioni EMA su medicinali contenenti leuprolina del 14 giugno 2019](#)

L'EMA ha avviato una revisione dei medicinali contenenti leuprorelina a seguito di segnalazioni di **errori di manipolazione durante la preparazione e la somministrazione** di questi medicinali che indicano che alcuni pazienti possono ricevere **quantità insufficienti del farmaco**, riducendo così i benefici del trattamento.

Questa revisione riguarda le formulazioni chiamate formulazioni a lento rilascio (depot) che vengono somministrate per iniezione sotto la cute o in un muscolo e rilasciano il principio attivo lentamente per 1-6 mesi. Questi includono sia impianti, sia polveri e solventi per la preparazione di iniezioni.

Molte di queste formulazioni richiedono passaggi complessi per preparare le iniezioni. Secondo quanto riferito, errori di manipolazione con queste formulazioni hanno portato a problemi come perdite del farmaco dalla siringa o mancato rilascio dell' impianto dall'applicatore.

Il comitato per la sicurezza dell'EMA, il PRAC, valuterà ora tutti i dati disponibili e determinerà se sono necessarie misure per garantire che i medicinali siano preparati e somministrati in modo appropriato.

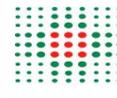
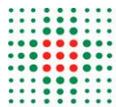
Mentre la revisione è in corso, gli operatori sanitari devono seguire attentamente le istruzioni per la preparazione dei medicinali contenenti leuprorelina in formulazione a lento rilascio (depot). I pazienti cui sono stati prescritti medicinali contenenti leuprorelina che hanno dubbi devono rivolgersi al proprio medico.

[Nota Informativa Importante su biotina del 24 giugno 2019](#)

L'Agenzia Italiana del farmaco informa sul rischio d'interferenza della biotina con alcune indagini di laboratorio clinicamente rilevanti.

Sono stati **segnalati casi di interferenza della biotina con alcuni test di laboratorio**.

- In particolare è stato osservato che nei pazienti che assumono biotina si possono riscontrare risultati erroneamente alti oppure erroneamente bassi per alcune indagini di laboratorio clinicamente rilevanti. Tali risultati non attendibili possono portare a una gestione inappropriata del paziente o ad una diagnosi errata.
- Ad esempio, un risultato falsamente basso per la troponina può portare a una mancata diagnosi di infarto, con implicazioni cliniche potenzialmente gravi. La biotina può anche determinare dei risultati per i test della tiroide che mimano la malattia di Graves, e comportare quindi un trattamento non necessario con farmaci antitiroidei.



U.O. FARMACIA OSPEDALIERA
Centro di Farmacovigilanza

- È necessario chiedere regolarmente ai pazienti se stanno assumendo biotina prima di effettuare indagini di laboratorio.

[Nota Informativa Importante su RoActemra® \(tocilizumab\) del 27 giugno 2019](#)

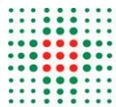
L'Agenzia Italiana del Farmaco avvisa che con la somministrazione di RoActemra® (tocilizumab) si è riscontrato un raro rischio di grave danno epatico, compresa insufficienza epatica acuta che ha richiesto il trapianto.

- Nei pazienti trattati con tocilizumab sono stati osservati episodi di grave danno farmaco-indotto al fegato, tra cui: insufficienza epatica acuta, epatite e ittero che in alcuni casi hanno richiesto un trapianto di fegato. La frequenza dell'epatotossicità grave è considerata rara.
- Occorre avvisare i pazienti di rivolgersi subito a un medico qualora manifestino segni e sintomi di danno epatico.
- Nei pazienti con indicazioni reumatologiche, i livelli di alanina aminotransferasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST) devono essere monitorati ogni 4-8 settimane per i primi 6 mesi di trattamento e, successivamente, ogni 12 settimane.
- È necessario prestare cautela nel momento in cui si valuta l'inizio del trattamento nei pazienti con livelli di ALT o AST > 1,5 volte l'ULN (limite superiore della norma). Il trattamento non è raccomandato nei pazienti con i livelli di ALT o AST > 5 volte l'ULN.
- Nel caso in cui vengano identificate anomalie nei livelli degli enzimi epatici, potrebbero rendersi necessarie modifiche della dose di tocilizumab (riduzione della dose, sospensione o interruzione della terapia). Le modifiche raccomandate della dose rimangono invariate (consultare le raccomandazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto approvato).

[Nota Informativa Importante su ADENURIC \(febuxostat\) del 27 giugno 2019](#)

L'Agenzia Italiana del Farmaco rende disponibili nuove e importanti informazioni sull'**aumento del rischio di morte cardiovascolare e mortalità per qualsiasi causa nei pazienti trattati con Febuxostat** nell'ambito dello studio CARES.

Febuxostat è un inibitore selettivo non purinico della xantina ossidasi che manifesta un'attività anti-iperuricemica riducendo la formazione di acido urico. In uno *studio clinico* di fase IV (lo studio CARES) condotto su pazienti affetti da gotta con un'anamnesi di malattia cardiovascolare (CV) importante, è stato osservato un rischio significativamente maggiore di mortalità per qualsiasi causa e di morte per cause



U.O. FARMACIA OSPEDALIERA
Centro di Farmacovigilanza

cardiovascolari nei pazienti trattati con febuxostat rispetto ai pazienti trattati con allopurinolo.

Il trattamento con febuxostat nei pazienti con malattia CV importante preesistente (ad esempio infarto miocardico, ictus o angina instabile) deve essere evitato, tranne quando non siano disponibili altre opzioni terapeutiche adeguate.

[Comunicazione EMA su medicinali a base di Lisati Batterici del 28 giugno 2019](#)

EMA raccomanda che i medicinali a base di lisati batterici autorizzati per le malattie respiratorie siano **utilizzati soltanto per la prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti**, con l'esclusione della polmonite. Tale decisione è stata presa a seguito di una revisione da cui è emerso che non ci sono dati robusti che dimostrino l'efficacia di tali medicinali nel trattare le affezioni respiratorie in corso o nella prevenzione della polmonite, pertanto essi non devono essere utilizzati a tali scopi.

In questa revisione, il Comitato per i Medicinali per uso Umano dell'EMA (CHMP) ha preso in considerazione i risultati di studi clinici, i dati sugli effetti avversi segnalati per questi medicinali e il parere di un gruppo di esperti sulle malattie infettive. Sebbene i dati siano limitati, dalla loro rivalutazione sono emerse alcune evidenze di efficacia di tali prodotti nella prevenzione delle infezioni ricorrenti delle vie respiratorie ed il profilo di sicurezza è in linea con l'atteso per questa tipologia di prodotti. Il CHMP, pertanto, raccomanda che l'uso di questi medicinali nella profilassi venga mantenuto, tuttavia le ditte dovranno fornire ulteriori dati sulla sicurezza ed efficacia attraverso nuovi studi clinici entro il 2026.



U.O. FARMACIA OSPEDALIERA Centro di Farmacovigilanza

[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/>

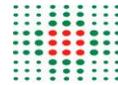
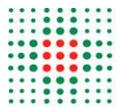
Si ricorda che, con il recepimento della nuova normativa Europea (**Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015** che recepisce le direttive europee 2010/84/EU e 2012/26/UE) è stata **aggiornata la definizione di Reazione Avversa a Farmaco (ADR)**, quale effetto nocivo e non voluto conseguente a:

- 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.

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](#)



U.O. FARMACIA OSPEDALIERA
Centro di Farmacovigilanza

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".

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