

U.O. FARMACIA OSPEDALIERA
Centro di Farmacovigilanza

FARMACOVIGILANZA

Comunicato Sicurezza Farmaci – Marzo 2019



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

In questo numero:

- [Comunicazione EMA su medicinali a base di acidi grassi omega-3](#): L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha confermato che i medicinali a base di acidi grassi omega-3 contenenti l'associazione di un estere etilico di acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA) alla dose di 1 g al giorno non sono efficaci nel prevenire la ricorrenza di problemi cardiaci e circolatori in pazienti che hanno avuto un infarto.
- [Nota Informativa Importante su Belimumab \(Benlysta\)](#): L'Agenzia Italiana del Farmaco rende disponibili nuovi ed importanti aggiornamenti su Belimumab (Benlysta) sul rischio aumentato di eventi psichiatrici gravi (depressione, ideazione o comportamento suicidari o autolesionismo).
- [Comunicazione EMA su Xeljanz \(tofacitinib\) e Nota Informativa importante su Xeljanz \(tofacitinib\)](#): L'EMA e l'AIFA rendono disponibili nuove informazioni su XELJANZ (tofacitinib) sull'aumento del rischio di embolia polmonare e di mortalità in pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con il dosaggio di 10 mg due volte al giorno in uno studio clinico.
- [Nota Informativa Importante su elvitegravir e cobicistat](#): L'Agenzia Italiana del Farmaco rende disponibili nuove e importanti informazioni in merito all'aumento del rischio di insuccesso di trattamento e di rischio di trasmissione dell'infezione da HIV da madre a figlio, quando elvitegravir e cobicistat vengono assunti durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza a causa di diminuita esposizione ai medicinali.
- [Comunicazione EMA su fluorouracile, capecitabina, tegafur e flucitosina](#): L'EMA ha avviato una revisione dei medicinali contenenti 5-fluorouracile e i suoi profarmaci capecitabina, tegafur e flucitosina, che possono essere convertiti in fluorouracile nell'organismo. La revisione esaminerà i metodi di screening esistenti e il loro valore nell'identificazione dei pazienti ad aumentato rischio di gravi effetti collaterali a causa di carenza dell'enzima DPD.
- [Nota Informativa Importante su Nulojix \(belatacept\)](#): Aggiornamento sulla temporanea carenza (iniziata a marzo 2017) pertanto a partire dall'11 marzo 2019, Nulojix potrà essere prescritto a nuovi

U.O. FARMACIA OSPEDALIERA
Centro di Farmacovigilanza

- pazienti a patto che sia la migliore scelta terapeutica per il paziente e che Bristol Myers Squibb s.r.l. Italia confermi che le scorte siano sufficienti sia per i nuovi pazienti che per quelli già in trattamento.
- **Nota Informativa Importante su medicinali contenenti tiocolchicoside:** Rischio di genotossicità associato all'uso sistemico di tiocolchicoside, vale a dire per la soluzione iniettabile per uso intramuscolare, le capsule rigide e le compresse orodispersibili. L'uso di tiocolchicoside è controindicato, e pertanto, non deve essere prescritto a donne in gravidanza o in allattamento, e a donne potenzialmente fertili, a meno che adottino metodi contraccettivi efficaci.
 - **Nota Informativa Importante su Ozurdex® 700 microgrammi impianto intravitreale (desametasone):** Aggiornamento sul difetto di qualità relativo alla particella di silicone: fornitura di nuove scorte di prodotto (prive di difetto) e ritiro delle rimanenti scorte dal mercato.

Comunicazione EMA su medicinali a base di acidi grassi omega-3 del 29 Marzo 2019

I medicinali a base di acidi grassi omega-3 contenenti un'associazione di un estere etilico di acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA) sono autorizzati nell'ipertrigliceridemia e nella prevenzione secondaria nel paziente con pregresso infarto miocardico. **L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), in conclusione di una procedura di riesame richiesta da alcune Aziende farmaceutiche che commercializzano i medicinali in questione a seguito della raccomandazione originale dell'EMA del dicembre 2018, ha confermato che alla dose di 1 g al giorno non sono efficaci nel prevenire la ricorrenza di problemi cardiaci e circolatori in pazienti che hanno avuto un infarto. Ciò significa che questi medicinali non devono più essere usati in questa indicazione, tuttavia, possono ancora essere utilizzati per ridurre i livelli ematici di trigliceridi.** I medicinali a base di acidi grassi omega-3 sono stati autorizzati per l'uso dopo infarto del miocardio, in associazione con altri medicinali, in diversi paesi dell'UE fin dal 2000, ad una dose di 1 g al giorno. Al momento della loro autorizzazione, i dati disponibili avevano mostrato alcuni benefici nel ridurre i gravi problemi cardiaci e circolatori. Il comitato per i medicinali per uso umano dell'EMA, il CHMP, ha riesaminato le evidenze emerse negli anni su questi medicinali per questo specifico uso e ha concluso che, sebbene non vi siano nuovi problemi di sicurezza, l'efficacia di questi medicinali nel prevenire la ricorrenza dei problemi cardiaci e circolatori non è stata confermata. L'EMA ha concluso che le autorizzazioni all'immissione in commercio di questi medicinali devono essere aggiornate per rimuovere questa indicazione.

Nota Informativa Importante su Belimumab (Benlysta) del 27 Marzo 2019

Benlysta è indicato come terapia aggiuntiva nei pazienti adulti con lupus eritematoso sistemico (LES) attivo, autoanticorpi-positivo, con un alto grado di attività della malattia (ad esempio anti-dsDNA positivi e basso complemento) nonostante la terapia standard. **Nel corso di sperimentazioni cliniche, è stato osservato un aumentato rischio di eventi psichiatrici (depressione, ideazione o comportamento suicidari, inclusi suicidi, o autolesionismo) in pazienti**

U.O. FARMACIA OSPEDALIERA
Centro di Farmacovigilanza

con lupus eritematoso sistemico in trattamento con belimumab in aggiunta alla terapia standard. Prima dell'inizio del trattamento con Benlysta, i medici prescrittori devono valutare attentamente il rischio di depressione, di ideazione o comportamento suicidari o di autolesionismo tenendo conto dell'anamnesi del paziente e del suo stato psichiatrico corrente. I Medici prescrittori devono monitorare il paziente durante il trattamento per identificare nuovi segni/sintomi di questi rischi e avvertire i pazienti di rivolgersi immediatamente al medico nel caso della comparsa, o del peggioramento, di depressione, ideazione o comportamento suicidari o autolesionismo.

[Comunicazione EMA su Xeljanz \(tofacitinib\) del 20 Marzo 2019 e Nota Informativa importante su Xeljanz \(tofacitinib\) del 27 Marzo 2019](#)

XELJANZ è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) in fase attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti ad uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia alla posologia di 5 mg due volte al giorno. **L'EMA raccomanda agli operatori sanitari e ai pazienti di non superare la dose raccomandata di Xeljanz (tofacitinib) nel trattamento dell'artrite reumatoide. La raccomandazione deriva dall'esame dei primi risultati di uno studio in corso (studio A3921133) in pazienti con artrite reumatoide che ha mostrato un aumento del rischio di embolia polmonare e morte quando la dose normale di 5 mg due volte al giorno è stata raddoppiata.** Nell'UE, 5 mg due volte al giorno è la dose autorizzata per l'artrite reumatoide e l'artrite psoriasica. La dose più alta di 10 mg due volte al giorno è stata approvata per il trattamento iniziale dei pazienti con colite ulcerosa. L'EMA sta valutando i primi risultati e deciderà se sia necessaria un'azione regolatoria. Nel frattempo, ai pazienti con artrite reumatoide dello studio A3921133, che ricevono Xeljanz al dosaggio di 10 mg due volte al giorno verrà ridotta la dose a 5 mg due volte al giorno per la durata rimanente dello studio. Lo scopo dello studio era di analizzare i rischi di problemi cardiaci e circolatori con Xeljanz nei pazienti di età pari o superiore a 50 anni che erano già ad alto rischio cardiovascolare e di confrontare la sua sicurezza con quella di un altro medicinale chiamato inibitore del TNF. In attesa dei risultati completi, l'EMA raccomanda agli operatori sanitari di monitorare i pazienti per i segni e i sintomi dell'embolia polmonare. I pazienti non devono interrompere o modificare la loro dose di Xeljanz senza parlare con il proprio medico. **I pazienti devono consultare immediatamente un medico se manifestano sintomi quali difficoltà di respirazione, dolore al torace o dolore nella parte superiore della schiena, tosse con sangue, sudorazione eccessiva e pelle bluastro.**

[Nota Informativa Importante su elvitegravir e cobicistat del 26 Marzo 2019](#)

I medicinali a base di elvitegravir e cobicistat commercializzati in Italia sono Genvoya®(elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide) e Stribild® (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil) e sono indicati per il trattamento dell'infezione del virus dell'immunodeficienza umana 1 (HIV-1).

Nel giugno 2018 è stata divulgata una Nota Informativa Importante riguardante l'aumento del rischio di fallimento del trattamento e di trasmissione dell'infezione da HIV da madre a figlio

U.O. FARMACIA OSPEDALIERA Centro di Farmacovigilanza

causato da una minore esposizione a darunavir potenziato con cobicistat durante la gravidanza. È stato esaminato il rischio che tale situazione possa verificarsi anche con le terapie a base di elvitegravir/cobicistat. I dati sulla farmacocinetica dello studio IMPAACT (International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials) P1026 hanno mostrato che la concentrazione plasmatica di elvitegravir potenziato con cobicistat dopo 24 ore era più bassa dell'81% durante il secondo trimestre di gravidanza e dell'89% durante il terzo trimestre rispetto ai dati post-partum. La concentrazione plasmatica di cobicistat dopo 24 ore era più bassa del 60% e del 76%, rispettivamente, durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. La percentuale di donne in gravidanza virologicamente sopresse era del 76,5% nel secondo trimestre, del 92,3% nel terzo trimestre e del 76% nella fase post-partum. La riduzione dell'esposizione a elvitegravir può determinare il fallimento virologico e un aumento del rischio di trasmissione dell'infezione da HIV da madre a figlio. Pertanto, la terapia con elvitegravir/cobicistat non deve essere iniziata durante la gravidanza e le donne che rimangono incinte durante la terapia con elvitegravir/cobicistat devono passare a un regime alternativo.

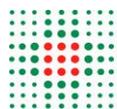
[Nota Informativa Importante su Nulojix \(belatacept\) del 15 Marzo 2019](#)

NULOJIX, in combinazione con corticosteroidi e acido micofenolico (MPA), è indicato per la profilassi del rigetto del trapianto negli adulti riceventi trapianto renale. Da marzo 2017, la distribuzione di Nulojix è stata limitata ai pazienti già in trattamento in tutto il mondo ed è stata permessa la prescrizione di Nulojix solo ai nuovi pazienti privi di alternative terapeutiche. La carenza di prodotto è correlata a un problema temporaneo di capacità produttiva e non ad un difetto di qualità del prodotto o a un problema di sicurezza. **Poiché la produzione di Nulojix sta ritornando alla normalità, a partire dall'11 marzo 2019 è più agevole consentire ai nuovi pazienti di essere trattati con Nulojix a patto che siano soddisfatti i due seguenti criteri: che Nulojix sia la migliore scelta terapeutica per il paziente e che Bristol Myers Squibb s.r.l. Italia confermi che le scorte siano sufficienti sia per i nuovi pazienti che per quelli già in trattamento.** Prima di iniziare il trattamento con Nulojix in nuovi pazienti, lo staff del centro trapianti dovrà contattare il servizio Medical Information di Bristol Myers Squibb, per confermare che il prodotto sia disponibile. Si prevede che tale procedura rimarrà operativa fino a settembre 2020.

[Comunicazione EMA su fluorouracile, capecitabina, tegafur e flucitosina del 15 Marzo 2019](#)

L'EMA ha avviato una revisione dei medicinali contenenti fluorouracile (noto anche come 5-fluorouracile o 5-FU) e i medicinali capecitabina, tegafur e flucitosina (profarmaci del fluorouracile). Il fluorouracile (sommministrato per iniezione), la capecitabina e il tegafur sono farmaci antitumorali, mentre il fluorouracile per uso topico è impiegato per la cheratosi attinica e le verruche cutanee e la flucitosina è un medicinale utilizzato nelle infezioni fungine gravi.

La revisione esaminerà i metodi di screening esistenti e il loro valore nell'identificazione dei pazienti ad aumentato rischio di gravi effetti collaterali.



U.O. FARMACIA OSPEDALIERA Centro di Farmacovigilanza

È noto che alcuni pazienti mancano della forma funzionante di un enzima chiamato diidropirimidina deidrogenasi (DPD) che è necessario per degradare il fluorouracile. **I medici prescrittori potrebbero non sapere che i loro pazienti mancano di una DPD funzionante e che se a questi pazienti viene somministrato fluorouracile o sostanze correlate, il loro organismo non può degradare il fluorouracile, con conseguente accumulo ematico. L'accumulo di livelli elevati di fluorouracile può portare a effetti collaterali gravi e potenzialmente letali quali neutropenia, neurotossicità, grave diarrea e stomatite.** Pertanto, ai pazienti con una completa carenza di DPD non deve essere somministrato fluorouracile o suoi profarmaci. Le informazioni sul prodotto per la maggior parte di questi farmaci riportano che essi non devono essere utilizzati in pazienti con deficit di DPD completo. Il test genetico per il deficit di DPD è raccomandato per la maggior parte dei medicinali usati nel trattamento del cancro, ma lo screening sistematico per il deficit di DPD prima di iniziare il trattamento non è obbligatorio. **Poichè sono stati pubblicati di recente nuovi dati sui test genetici e altri metodi di screening della DPD che possono influire sulle raccomandazioni attuali, l'EMA valuterà ora i dati disponibili dei metodi di screening esistenti per rilevare il deficit di DPD e raccomanderà se siano necessarie modifiche al modo in cui questi medicinali sono utilizzati al fine di garantirne un uso sicuro.**

[Nota Informativa Importante su medicinali contenenti tiocolchicoside del 14 Marzo 2019](#)

Tiocolchicoside è indicato nelle lombo-sciatalgie acute e croniche, nevralgie cervico-brachiali, torcicolli ostinati, sindromi dolorose post-traumatiche e post-operatorie.

I risultati di studi preclinici hanno mostrato un rischio di genotossicità associato all'uso sistemico di tiocolchicoside (soluzione iniettabile per uso intramuscolare, capsule rigide e compresse orodispersibili). L'uso di tiocolchicoside è controindicato, e pertanto, **non deve essere prescritto a donne in gravidanza o in allattamento e a donne potenzialmente fertili, a meno che adottino metodi contraccettivi efficaci.** Le donne potenzialmente fertili devono essere attentamente allertate della necessità di una contraccezione efficace durante l'assunzione del medicinale, così da evitare una gravidanza e qualsiasi conseguente rischio per il feto. **Si ricorda agli operatori sanitari che l'uso di tiocolchicoside per via sistemica è limitato al trattamento adiuvante a breve termine di contratture muscolari dolorose nelle patologie acute della colonna vertebrale negli adulti e negli adolescenti ai 16 anni in poi.** Le dosi massime giornaliere e la durata del trattamento raccomandate devono essere rispettate, ovvero 16 mg al giorno fino a 7 giorni per l'uso orale e 8 mg al giorno per un massimo di 5 giorni per via intramuscolare.

[Nota Informativa Importante su Ozurdex® 700 microgrammi impianto intravitreale \(desametasone\) del 1 marzo 2019](#)

OZURDEX è indicato per il trattamento di pazienti adulti con riduzione della capacità visiva dovuta a edema maculare diabetico (DME), edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica di branca (BRVO) o ad occlusione venosa retinica centrale (CRVO) e nell'infiammazione del segmento posteriore dell'occhio che è causata da uveite non infettiva.



U.O. FARMACIA OSPEDALIERA Centro di Farmacovigilanza

Nel mese di Ottobre 2018, Allergan ha ritirato dal mercato alcuni lotti del medicinale OZURDEX a causa del potenziale rischio di impianto all'interno dell'occhio di una particella di silicone proveniente dal manicotto dell'ago durante la somministrazione del prodotto. In seguito all'implementazione di diverse azioni preventive, Allergan ha ora rifornito il mercato con nuove scorte di medicinale e ha effettuato controlli approfonditi su questi lotti confermando che le azioni intraprese sono efficaci nel prevenire la formazione della particella di silicone dal manicotto dell'ago. A scopo preventivo Allergan ha avviato una fase 2 di ritiro dei lotti nei quali il difetto non è stato confermato ([Allegato 1 della presente Nota](#)) e sostituito con nuove scorte, pertanto OZURDEX può essere ora prescritto ai pazienti.

[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](#)

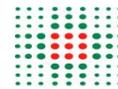
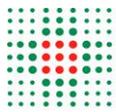
Si riporta di seguito il sito del gruppo interregionale di Farmacovigilanza composto da rappresentanti dei Centri regionali di farmacovigilanza di Veneto, Lombardia, Toscana, Emilia-Romagna e Campania e dall'editore scientifico Zadig, a cui contribuisce anche il Reference Centre for Education and Communication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



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