

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE
Coordinamento di Farmacovigilanza

FARMACOVIGILANZA

Comunicato Sicurezza Farmaci – Ottobre 2015



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

In questo numero:

- **TECFIDERA (dimetilfumarato)**: raccomandazioni aggiornate per minimizzare il rischio di rara infezione cerebrale PML;
- **CellCept (micofenolato)**: EMA raccomanda ulteriori misure per evitare l'uso durante la gravidanza;
- Impianto periosseo **InductOs**: EMA raccomanda la sospensione in UE a seguito di non conformità di un componente del medicinale rilevate durante l'ispezione di un sito di produzione;
- **Farmaci anti-HIV**: aggiornamento delle raccomandazioni sul rischio di modifiche della distribuzione del grasso corporeo e acidosi lattica associata a farmaci per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV);
- **ZELBORAF (vemurafenib)**: potenziamento della radiotossicità in pazienti sottoposti a radioterapia prima, durante o dopo il trattamento;
- **XALKORI (crizotinib)** 200 mg e 250 mg capsule rigide per uso orale: aggiunta nuova avvertenza riguardante l'insufficienza cardiaca;
- **REMINYL (galantamina bromidrato)**: nuova avvertenza, gravi reazioni cutanee (sindrome di Stevens-Johnson e pustolosi esantematica acuta generalizzata).

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Coordinamento di Farmacovigilanza

Comunicazione EMA su Tecfidera del 26 ottobre 2015.

Tecfidera (dimetilfumarato) è un medicinale utilizzato nel trattamento di adulti affetti da sclerosi multipla. Il farmaco è utilizzato negli adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente, in cui il paziente presenta una riacutizzazione dei sintomi seguiti da periodi di recupero. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha emanato una nuova raccomandazione al fine di ridurre il **rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) nei pazienti con sclerosi multipla trattati con Tecfidera**. La PML è causata dal virus di John Cunningham (JC) in pazienti immunocompromessi che può causare una riacutizzazione della patologia e può provocare disabilità e morte. Ad oggi si sono verificati tre casi di PML in pazienti trattati con Tecfidera che presentavano linfopenia (effetto indesiderato noto per il farmaco). Sono inoltre stati rivalutati casi di PML verificatesi con altri farmaci a base di fumarato, (Fumaderm e Psorinovo), utilizzati per il trattamento della psoriasi. Pertanto anche per questi ultimi medicinali sono state formulate raccomandazioni analoghe a quelle di Tecfidera di seguito riportate:

- Prima di iniziare il trattamento con Tecfidera, deve essere eseguito un esame emocromocitometrico completo che comprenda una conta linfocitaria, il quale deve essere ripetuto ogni tre mesi.
- Qualora la conta linfocitaria scenda al di sotto di $0.5 \times 10^9 / l$ per più di sei mesi, il rischio/beneficio del trattamento con Tecfidera dovrebbe essere riconsiderato in relazione alle altre opzioni disponibili, nel caso in cui sia possibile.
- I medici dovrebbero anche tener presente che nel caso di test anticorpale negativo, in presenza di conta leucocitaria nella norma, non è esclusa la possibilità di successiva infezione da virus JC.

Comunicazione EMA sull'uso di Micofenolato durante la gravidanza del 23 ottobre 2015.

Il Micofenolato (CellCept o acido micofenolico) è un immunosoppressore che sopprime l'azione del sistema immunitario in pazienti che hanno subito trapianto d'organo. L'impiego del farmaco è approvato per prevenire il rigetto dell'organo trapiantato nel caso di trapianti di rene, cuore o fegato. In seguito ad una rivalutazione del rapporto rischio/beneficio da parte del Comitato di Valutazione dei rischi per la Farmacovigilanza (PRAC), l'AIFA in accordo con l'EMA informa di un aggiornamento delle Informazioni sul Prodotto. **Il Micofenolato è confermato un medicinale teratogeno**, pertanto non deve essere usato da donne in stato di gravidanza a meno che non vi sia alcun trattamento alternativo ritenuto idoneo. Questa avvertenza, già presente nelle Informazioni sul Prodotto, verrà notevolmente rafforzata con l'aggiunta di nuove controindicazioni sulla base di nuove evidenze:

- Una revisione cumulativa ha rilevato che il 45-49 % delle gravidanze in donne esposte a Micofenolato sono terminate con un aborto spontaneo.
- L'incidenza di malformazioni nei figli di madri esposte al Micofenolato durante la gravidanza è pari al 23-27 % e comprende anomalie all'orecchio, agli occhi, del viso,

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Coordinamento di Farmacovigilanza

cardiopatie congenite tra cui difetti del setto, ploidattilia o sindattilia, malformazioni tracheo-esofagee quali atresia sul sistema nervoso come la spina bifida ed anomalie renali. Si raccomanda pertanto alle donne che pensano di poter essere in gravidanza di sottoporsi ad un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento e agli uomini e alle donne in età fertile di prestare particolare attenzione utilizzando metodi contraccettivi sicuri.

[Comunicazione EMA relativa alla sospensione del medicinale INDUCTOS in EU](#) del 23 ottobre 2015.

InductOs è un kit per impianto contenente una polvere, un solvente ed una spugna assorbibile di collagene (o matrice) utilizzato da pazienti con dischi spinali danneggiati o frattura alla gamba (tibia). Il principio attivo contenuto è la diboterminala alfa, proteina che agisce sulla struttura ossea favorendo la formazione di nuovo tessuto. **L'AIFA in accordo con l'EMA ha disposto la sospensione di InductOs in seguito ad una ispezione nel sito di produzione della spugna assorbibile che ha rivelato incongruenze nei requisiti di produzione.** Lo stabilimento di produzione delle spugne con sede negli Stati Uniti, non ha attuato le misure adeguate per prevenire la contaminazione particellare delle spugne. Per questo il Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano di EMA (CHMP) non ha potuto validare la qualità della spugna assorbibile contenuta in InductOs a causa dell'attuale processo produttivo non ritenuto consono agli standard di sicurezza.

[Comunicazione EMA sulla redistribuzione del grasso corporeo e l'acidosi lattica associata a farmaci anti-HIV](#) del 23 ottobre 2015.

AIFA in accordo con EMA informa dell'**aggiornamento del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)** in merito al **rischio di modifiche della distribuzione del grasso corporeo e acidosi lattica causati dai farmaci per il trattamento dell'HIV.** In particolare:

- **L'avvertenza relativa alla modifica della distribuzione del grasso corporeo da farmaci anti-HIV viene rimossa data l'assenza di evidenze a riguardo.** In particolare l'avvertenza viene rimossa dai seguenti farmaci: Aptivus, Atripla, Combivir, Crixivan, Edurant, Emtriva, Epivir, Eviplera, Evotaz, Intelence, Invirase, Kaletra, Kivexa, Lamivudina ViiV, Norvir, Prezista, Reyataz, Rezolsta, Stribild, Sustiva, Telzir, Triumeq, Trizvir, Truvada, Viramune, Viread, Zerit e Ziagen.
- Allo stesso modo, **l'avvertenza relativa all'acidosi lattica, che era presente per gli analoghi nucleosidici e nucleotidici, viene rivalutata per ogni diverso farmaco appartenente alla stessa classe.** I medicinali nei quali tale avvertenza è stata eliminata sono: Atripla, Emtriva, Epivir, Eviplera, Kivexa, Lamivudina ViiV, Stribild, Triumeq, Truvada, Viread e Ziagen.

Tuttavia, nei prodotti contenenti zidovudina, stavudina e didanosina, vengono mantenute tali indicazioni sull'acido lattico e la perdita di grasso sottocutaneo.

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Coordinamento di Farmacovigilanza

[Nota Informativa Importante su Zelboraf® \(vemurafenib\)](#) del 19 ottobre 2015.

Zelboraf® (vemurafenib) è un farmaco utilizzato per il trattamento del melanoma positivo alla mutazione BRAF V600 non resecabile o metastatico.

Un'analisi di sicurezza degli eventi avversi correlati alle radiazioni riportati con la somministrazione di Zelboraf®, ha portato alla conclusione che **il potenziamento della tossicità del trattamento radiante rappresenta una reazione avversa a tale farmaco**. La ditta titolare di AIC in accordo con AIFA ed EMA provvederà ad aggiornare le informazioni sul prodotto come di seguito riportato:

- Casi severi di lesioni correlate alle radiazioni, alcuni con esito fatale, sono stati riferiti in pazienti sottoposti a radioterapia prima, dopo o durante il trattamento con Zelboraf®;
- La maggior parte dei casi è stata di natura cutanea, ma alcuni casi hanno coinvolto gli organi viscerali;
- Zelboraf® deve essere usato con cautela quando è somministrato prima, in concomitanza o in sequenza al trattamento radiante.

[Nota Informativa Importante su Xalkori \(crizotinib\)](#) del 13 ottobre 2015.

Xalkori® (crizotinib) è indicato per il trattamento di adulti pre-trattati per carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) positivo per chinasi del linfoma anaplastico (ALK) in stadio avanzato. Un'analisi delle informazioni di sicurezza su crizotinib, basata su dati risultanti sia dagli studi clinici sia dalle segnalazioni della pratica clinica, ha concluso che esiste un **rischio di insufficienza cardiaca** a seguito dell'uso di tale farmaco.

Pertanto, la ditta titolare di AIC, in accordo con AIFA ed EMA, informano dell'aggiunta nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) delle seguenti avvertenze:

- Alcuni casi gravi, talvolta fatali, di insufficienza cardiaca sono stati segnalati in pazienti con NSCLC positivo per ALK in trattamento con crizotinib;
- L'insufficienza cardiaca si è verificata in pazienti con o senza patologie cardiache preesistenti, in trattamento con crizotinib;
- I pazienti devono essere monitorati alla ricerca di segni e sintomi di insufficienza cardiaca (dispnea, edema, rapido aumento ponderale);
- Se si osservano sintomi di insufficienza cardiaca, si deve considerare l'adozione di misure adeguate, come la sospensione o la riduzione della dose, o l'interruzione del trattamento.

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Coordinamento di Farmacovigilanza

[Nota Informativa Importante su Reminyl \(galantamina bromidrato\)](#) del 5 ottobre 2015.

Reminyl (galantamina bromidrato) è un farmaco indicato per il trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderata. La Ditta titolare di AIC, in accordo con AIFA ed EMA, in seguito alla segnalazione di un caso grave di reazione cutanea ed alla successiva revisione dei database interni sulla sicurezza, ha provveduto ad aggiornare il Riassunto Caratteristiche del Prodotto (RCP) inserendo una nuova avvertenza alle informazioni sulla prescrizione di Reminyl come di seguito riportato:

- Sono state **riportate reazioni cutanee gravi, quali Sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)** in pazienti trattati con REMINYL.
- I pazienti devono essere informati sui segni di reazioni cutanee gravi e **l'uso del REMINYL deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo.**

[Segnali di Farmacovigilanza AIFA primo semestre 2013](#)

Nella [sezione](#) dedicata alla sicurezza dei farmaci del sito dell'AIFA, sono stati pubblicati i segnali di farmacovigilanza relativi al primo semestre dell'anno 2013.

[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**, quale **effetto nocivo e non voluto conseguente a:**

- **uso di un medicinale conformemente alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio;**
- **errori terapeutici;**

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE
Coordinamento di Farmacovigilanza

- usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- sovradosaggio;
- uso improprio;
- abuso del medicinale;
- esposizione per motivi professionali.

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.

Cordialmente,

Dott.ssa Rossella CARLETTI
Responsabile di Farmacovigilanza

Coordinamento di Farmacovigilanza	
Azienda Ospedaliero-Universitaria Tel: 0532/237605 farmacovigilanza@ospfe.it	Azienda USL Tel: 0532/235948 farmacovigilanza@ausl.fe.it