



DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE
Coordinamento di Farmacovigilanza

FARMACOVIGILANZA

Comunicato Sicurezza Farmaci – Febbraio 2016



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

In questo numero:

- **Fiale di solvente (Lidocaina) distribuite nelle confezioni di Rocefin 250 mg e 500 mg polvere i.m. in Italia:** presenza di un'informazione errata sulle etichette.
- **Tysabri (natalizumab):** EMA conferma le raccomandazioni per minimizzare il rischio di PML, un'infezione del cervello, in seguito a utilizzo di Tysabri.
- **Inibitori SGLT2:** EMA conferma le raccomandazioni del PRAC per minimizzare il rischio di chetoacidosi diabetica.
- **Medicinali contenenti dienogest 2 mg e etinilestradiolo 0,03 mg nell'acne:** avviata la revisione a causa della preoccupazione che i benefici di tali medicinali non siano sufficientemente dimostrati nel trattamento dell'acne.
- **Spray per uso nasale e per bocca contenenti fusafungina:** revocata l'autorizzazione all'immissione in commercio per le gravi reazioni allergiche e la limitata evidenza del beneficio;
- **Xarelto (rivaroxaban):** EMA conclude che il difetto nel "device" nello studio ROCKET non influisce sulla sicurezza di Xarelto;
- **TachoSil (fibrinogeno umano/trombina umana):** nuove raccomandazioni per la riduzione del rischio di ostruzione intestinale.

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE
Coordinamento di Farmacovigilanza

[Nota Informativa Importante su solvente \(Lidocaina\)](#) del 29 febbraio 2016.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) rende note nuove e importanti informazioni relative alla presenza di un'informazione errata sulle etichette delle fiale di solvente (Lidocaina) distribuite nelle confezioni di Rocefin 250 mg e 500 mg polvere i.m. in Italia. Durante un'ispezione eseguita da Roche su controcampioni di archivio di prodotto finito e confezionato, è stato riscontrato che il testo stampato sull'etichetta della fiala di solvente riportava un'informazione non corretta circa il dosaggio dei flaconcini di Rocefin contenuti nella stessa confezione (ad esempio 500 mg anziché 250 mg, vedere illustrazione qui di seguito).



Le confezioni interessate dal problema appartengono ai seguenti lotti:

Descrizione	Lotto	Scadenza
Rocefin 500mg/2ml polvere e solvente per soluzione iniettabile IM	B1306B13	11/2017
Rocefin 500mg/2ml polvere e solvente per soluzione iniettabile IM	B1306B11	11/2017
Rocefin 500mg/2ml polvere e solvente per soluzione iniettabile IM	B1306B04	11/2017
Rocefin 500mg/2ml polvere e solvente per soluzione iniettabile IM	B1305B16	08/2017
Rocefin 500mg/2ml polvere e solvente per soluzione iniettabile IM	B1305B12	08/2017
Rocefin 250mg/2ml polvere e solvente per soluzione iniettabile IM	B1151B04	06/2018
Rocefin 250mg/2ml polvere e solvente per soluzione iniettabile IM	B1151B01	06/2018
Rocefin 250mg/2ml polvere e solvente per soluzione iniettabile IM	B1148B14	01/2018

Si precisa che la fiala di solvente ha lo stesso contenuto (2 ml di soluzione acquosa di lidocaina all'1%) per entrambe le formulazioni di Rocefin (250 mg o 500 mg). Pertanto, non si evidenzia alcun impatto sulla qualità del prodotto medicinale Rocefin, né sulla sicurezza per i pazienti.

Le confezioni dei lotti interessati già presenti nei canali distributivi, potranno continuare ad essere utilizzate secondo quanto autorizzato e riportato nel foglio illustrativo del medicinale.

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE
Coordinamento di Farmacovigilanza

[Comunicazione EMA su Tysabri \(natalizumab\) – Aggiornamento](#) del 29 febbraio 2016 e [Comunicazione EMA su Tysabri \(natalizumab\)](#) del 12 febbraio 2016.

Tysabri è un medicinale utilizzato per trattare pazienti adulti con sclerosi multipla (SM) altamente attiva. Tysabri è utilizzato nella forma di SM nota come “remittente–recidivante” in cui il paziente presenta ricadute (recidive) intervallate da periodi di assenza dei sintomi (remissioni) ed è impiegato quando la patologia non ha risposto al trattamento con interferon beta o con glatiramer acetato o quando è grave e peggiora rapidamente.

La sostanza attiva contenuta nel Tysabri, natalizumab, è un anticorpo monoclonale che è stato formulato per riconoscere e attaccare una parte specifica di una proteina denominata “integrina $\alpha 4\beta 1$ ” che si trova sulla superficie di molti leucociti. Attraverso il blocco dell’integrina, natalizumab blocca il passaggio dei leucociti dal sangue al tessuto nervoso, riducendo l’infiammazione e il danno nervoso alla base della SM.

EMA ha completato la sua revisione sul rischio conosciuto di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) con l’uso del medicinale per la sclerosi multipla Tysabri (natalizumab) e ha confermato le iniziali raccomandazioni allo scopo di minimizzare tale rischio.

La PML è una rara infezione del cervello causata dal virus John Cunningham (JC). Questo virus è molto comune nella popolazione generale ed è normalmente innocuo; tuttavia, può portare a PML in persone il cui sistema immunitario è indebolito. I sintomi più comuni di PML sono debolezza progressiva, difficoltà del linguaggio e della comunicazione, disturbi visivi, e, talvolta, cambiamenti di umore o di comportamento. La PML è una condizione molto grave che può esitare in grave disabilità o morte. A tale proposito studi recenti suggeriscono che la diagnosi precoce e il trattamento della PML possono essere rilevati con la Risonanza Magnetica (RM), quindi i pazienti che assumono Tysabri devono essere sottoposti a scansioni complete di RM, almeno una volta all’anno, ma sulla base dei nuovi dati, EMA ora raccomanda che per i pazienti a più alto rischio di PML, devono essere considerate scansioni più frequenti di RM (ad esempio ogni 3 o 6 mesi) eseguite utilizzando protocolli semplificati. I pazienti sono considerati a più alto rischio di sviluppare PML se: sono risultati positivi per il virus JC, sono stati trattati con Tysabri per più di 2 anni, o hanno utilizzato un immunosoppressore prima di iniziare Tysabri, o non hanno utilizzato immunosoppressori e hanno un alto indice anticorpale di JC virus. Nuovi dati provenienti da studi clinici invece, suggeriscono che, nei pazienti che non sono stati trattati con immunosoppressori prima di iniziare Tysabri, il livello di anticorpi (indice) si correla con livello di rischio per la PML. In particolare, suggeriscono che il rischio di PML è piccolo, e inferiore a quello precedentemente stimato, a valori di indice di anticorpi corrispondenti a 0.9 o meno, e aumenta notevolmente nei pazienti con un indice di anticorpi sopra ad 1.5 che sono stati trattati con Tysabri per più di 2 anni. Pertanto, il PRAC ha concluso che i pazienti con un indice di anticorpi elevato, che non hanno utilizzato immunosoppressori prima di Tysabri e sono stati trattati con Tysabri per più di 2 anni sono considerati a più alto rischio di PML. Infine, le raccomandazioni del PRAC, confermate dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP), saranno inviate alla Commissione Europea per una decisione vincolante valida in tutta l’Unione Europea.

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE
Coordinamento di Farmacovigilanza

[Comunicazione EMA sugli inibitori SGLT2](#) del 26 febbraio 2016 e [Comunicazione EMA sugli inibitori SGLT2](#) del 12 febbraio 2016.

Gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 sono farmaci usati per il trattamento del diabete di tipo 2. Bloccano una proteina nei reni chiamata SGLT2, che riassorbe glucosio dalle urine nel sangue quando il sangue viene filtrato nei reni. Bloccando l'azione del SGLT2, questi farmaci determinano una maggiore escrezione di glucosio attraverso l'urina, riducendo così i livelli di glucosio nel sangue.

I medicinali a base di inibitori del SGLT2 sono autorizzati in UE con i seguenti nomi commerciali: Forxiga (dapagliflozin), Invokana (canagliflozin), Jardiance (empagliflozin), Synjardy (empagliflozin/metformina), Vokanamet (canagliflozin/metformina) e Xigduo (dapagliflozin/metformina).

A giugno 2015, su richiesta della Commissione Europea, il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) ha avviato la revisione degli inibitori SGLT2 a seguito di segnalazioni che riportavano casi di chetoacidosi diabetica. La chetoacidosi diabetica è una grave complicanza del diabete causata da bassi livelli di insulina. Casi rari di questa condizione, inclusi casi con pericolo di vita, si sono verificati in pazienti trattati con inibitori SGLT2 per il diabete di tipo 2 e un certo numero di questi casi sono stati atipici, in quanto i pazienti non avevano alti livelli di glucosio nel sangue, come atteso.

Un'insorgenza atipica della chetoacidosi diabetica può ritardarne la diagnosi e il trattamento. Gli operatori sanitari devono pertanto considerare la possibilità di chetoacidosi in pazienti che assumono inibitori SGLT2 con sintomi compatibili con tale condizione clinica, sebbene i livelli di glucosio non siano alti.

A seguito di una rivalutazione dei casi, l'EMA ha raccomandato l'aggiornamento delle informazioni del prodotto degli inibitori SGLT2 per includere la **chetoacidosi diabetica come effetto indesiderato raro** (che interessa fino ad un paziente su 1000).

Se la chetoacidosi diabetica fosse sospetta o confermata, il trattamento con inibitori SGLT2 deve essere interrotto immediatamente e non deve essere ripreso a meno che un'altra causa per la chetoacidosi sia identificata e risolta. Gli operatori sanitari devono usare cautela in pazienti trattati con inibitori SGLT2 che hanno fattori di rischio per la chetoacidosi, e informare i pazienti di tali fattori.

Inoltre, l'EMA raccomanda di interrompere temporaneamente il trattamento con inibitori SGLT2 in pazienti sottoposti a procedure chirurgiche importanti o che sono ospedalizzati per gravi patologie.

Infine, l'EMA ricorda agli operatori sanitari che gli inibitori SGLT2 non sono autorizzati per il trattamento del diabete di tipo 1, facendo notare che i casi di chetoacidosi si sono verificati anche con l'uso al di fuori delle indicazioni terapeutiche autorizzate (*off label*) e negli studi clinici per il diabete di tipo 1. I benefici di questi medicinali continuano a superare i rischi nel trattamento del diabete

di

tipo

2.

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE
Coordinamento di Farmacovigilanza

[Comunicazione EMA su dienogest 2 mg e etinilestradiolo 0.03 mg](#) del 26 febbraio 2016.

Dienogest 2 mg ed etinilestradiolo 0.03 mg sono utilizzati come contraccettivi orali e per il trattamento dell'acne moderate nelle donne quando il trattamento topico è inefficace. L'EMA ha avviato, su richiesta dell'Agenzia dei Medicinali della Gran Bretagna (MHRA), una revisione di dienogest/etinilestradiolo a causa della **preoccupazione che i benefici non siano stati sufficientemente dimostrati nel trattamento dell'acne.**

L'Agenzia inglese era anche preoccupata sul **rischio di tromboembolismo venoso (VTE)**, che non è stato sufficientemente caratterizzato per questa combinazione di principi attivi, e ha notato che sono disponibili opzioni di trattamento alternative per l'acne.

A tal proposito, l'EMA riesaminerà tutti i dati disponibili sul beneficio e rischio dei medicinali contenenti tali principi attivi nel trattamento dell'acne, e rilascerà un'opinione sulla necessità di mantenimento, variazione, sospensione o ritiro dal mercato europeo delle autorizzazioni alla immissione in commercio di questi medicinali.

[Comunicazione EMA sui medicinali contenenti fusafungina](#) del 12 febbraio 2016.

Fusafungina è un farmaco antibiotico ed antinfiammatorio utilizzato sotto forma di spray nasale o spray oromucosale per il trattamento delle seguenti infezioni delle vie respiratorie superiori: sinusite, rinite, rinofaringite, tonsillite, laringite. I farmaci a base di fusafungina sono commercializzati con varie denominazioni commerciali (Bioparox, Fusaloyos, Locabiotol e Locabiosol) in numerosi Paesi UE.

L'11 settembre 2015 l'EMA ha avviato, su richiesta di AIFA, una rivalutazione dei medicinali contenenti fusafungina a causa delle gravi reazioni allergiche che si sono verificate poco dopo l'uso del farmaco e che hanno comportato broncospasmo. Sebbene la rivalutazione del PRAC ha stabilito che le reazioni allergiche gravi sono rare, esse possono mettere a rischio la vita ed il PRAC ha ritenuto che non sia stata individuata nessuna misura per ridurre sufficientemente questo rischio. Per quanto riguarda i benefici, il PRAC ha ritenuto che l'evidenza degli effetti benefici della fusafungina sia debole. In considerazione della natura lieve e auto-limitante delle malattie delle vie aeree superiori, come la rinofaringite, il Comitato ha ritenuto che **i benefici di fusafungina non superino i rischi.** Per tale motivo **il PRAC ha raccomandato che la loro autorizzazione all'immissione in commercio debba essere revocata nell'UE.**

[Comunicazione EMA su Xarelto \(rivaroxaban\)](#) del 5 febbraio 2016.

Rivaroxaban (XARELTO) è un inibitore diretto e altamente selettivo del fattore Xa somministrato negli adulti per:

- prevenire la tromboembolia venosa (TEV) in pazienti sottoposti a interventi chirurgici di sostituzione dell'anca o del ginocchio;
- prevenire l'ictus e l'embolia sistemica nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare;

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Coordinamento di Farmacovigilanza

- trattare la trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare e prevenire la recidiva della TVP e dell'embolia polmonare;
- prevenire eventi aterotrombotici in seguito a sindrome coronarica acuta.

Nel mese di settembre del 2015, EMA è stata informata dalla ditta titolare di AIC (Bayer Pharma AG) in merito al problema riguardante errori di misurazione con il dispositivo per la misurazione dell'INR nel principale studio clinico a sostegno dell'uso di questo medicinale in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (studio ROCKET). Per tale motivo EMA ha fin da subito avviato un approfondimento su tale problema ed ha concluso che il difetto nel dispositivo per la misurazione dell'INR utilizzato nello studio ROCKET non cambia le conclusioni sulla sicurezza globale e sul rapporto beneficio/rischio di XARELTO (rivaroxaban). Questo significa che XARELTO può continuare ad essere utilizzato come prima, in linea con le vigenti informazioni prescrittive.

[Nota Informativa Importante su TachoSil](#) dell'1 febbraio 2016.

TachoSil è un medicinale contenente i principi attivi fibrinogeno umano e trombina umana, applicati su una spugna di collagene. Tachosil è stato autorizzato in UE nel 2004 ed è indicato negli interventi chirurgici per migliorare l'emostasi e promuovere la cicatrizzazione dei tessuti.

AIFA in accordo con EMA, informa in merito al **rischio**, associato a Tachosil, **di formazione di aderenze a livello dei tessuti gastrointestinali che portano all'ostruzione intestinale**. Al fine di ridurre tale rischio, sono state **introdotte nuove raccomandazioni d'uso**.

- Per evitare la formazione di aderenze dei tessuti in aree indesiderate, è **necessario che le aree tissutali al di fuori dell'area di applicazione desiderata vengano ripulite dal sangue residuo, prima di procedere con la somministrazione di TachoSil**.
- Per un'adeguata applicazione di Tachosil, consultare le "Istruzioni d'uso" e le informazioni sul prodotto aggiornate.

[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>

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE
Coordinamento di Farmacovigilanza

[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](#)

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 sotto riportati.

Cordialmente,

Dott.ssa Rossella CARLETTI
Responsabile di Farmacovigilanza

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE
Coordinamento di Farmacovigilanza

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