

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE  
Centro di Farmacovigilanza

## FARMACOVIGILANZA

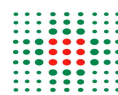
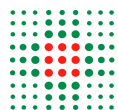
Comunicato Sicurezza Farmaci – Giugno 2017



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

#### In questo numero:

- **Comunicazione EMA:** Symbioflor 2 e denominazioni associate possono continuare ad essere utilizzati per il trattamento della sindrome del colon irritabile (IBS) negli adulti.
- **Nota Informativa Importante su Levact (bendamustina):** è stato osservato un aumento della mortalità nei trattamenti in combinazione non autorizzati o al di fuori delle indicazioni approvate.
- **Comunicazione EMA su Zinbryta:** revisione del medicinale a seguito di un caso di insufficienza epatica fulminante.
- **Comunicazione EMA su docetaxel:** non vi è evidenza che comporti l'aggiornamento delle informazioni sul rischio noto di enterocolite neutropenica.
- **Nota Informativa Importante su Clexane / Clexane T (enoxaparina sodica):** revisione delle informazioni del prodotto riguardo alla modalità di espressione del dosaggio e allo schema posologico.
- **Comunicazione EMA su medicinali a base di fattore VIII (aggiornamento):** li PRAC conclude che non vi è alcuna evidenza chiara e coerente di differenza nello sviluppo degli inibitori tra le classi di medicinali a base di fattore VIII.



DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE  
Centro di Farmacovigilanza

[Comunicazione EMA su Symbioflor 2\\*](#) del 23 Giugno 2017

Symbioflor 2 e denominazioni associate contengono batteri Escherichia coli, alcuni dei quali frammentati (autolisati), altri vivi. Viene commercializzato in alcuni paesi dell'Unione Europea per il trattamento della sindrome del colon irritabile, delle malattie funzionali gastrointestinali e di altri disturbi gastrointestinali e per la regolazione del sistema immunitario.

**Una revisione dell'Agenzia europea dei medicinali (EMA) ha concluso che Symbioflor 2 e denominazioni associate possono continuare ad essere utilizzati per il trattamento della sindrome del colon irritabile (IBS) negli adulti. Tuttavia, il medicinale non deve più essere utilizzato in maniera più ampia per il trattamento dei cosiddetti disturbi funzionali gastrointestinali, un gruppo di disturbi con una serie di cause che possono richiedere differenti approcci di trattamento.**

Per giungere alle proprie conclusioni, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha esaminato tutte le evidenze disponibili sull'efficacia e la sicurezza di Symbioflor 2. I dati comprendevano studi clinici, pubblicazioni scientifiche, esperienza post-marketing, nonché informazioni fornite dal titolare dell'autorizzazione e le opinioni di un gruppo di esperti composto per la valutazione di Symbioflor 2. La revisione non ha individuato nuove evidenze sull'efficacia di Symbioflor 2 rispetto a quelle già disponibili in fase di autorizzazione. Le evidenze disponibili suggeriscono che il rischio di danno da Symbioflor 2 è basso.

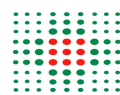
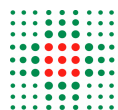
Poiché i dati disponibili non sono abbastanza robusti per il CHMP per trarre conclusioni su come funziona Symbioflor 2 e se sia efficace per un particolare tipo di IBS, il CHMP ha chiesto all'Azienda titolare di effettuare uno studio sull'efficacia e la sicurezza in pazienti con caratteristiche diverse di IBS (ad esempio quelli con diarrea o con stitichezza come manifestazione importante). **La presentazione alle autorità nazionali del rapporto finale dello studio sarà una condizione per mantenere l'autorizzazione all'immissione in commercio di Symbioflor 2.**

**L'azienda che commercializza Symbioflor 2 non ha presentato dati per supportarne l'impiego nei disturbi funzionali gastrointestinali e ha convenuto di rimuovere tale impiego dalle indicazioni autorizzate del medicinale.** La raccomandazione del CHMP verrà ora inviata alla Commissione europea per una decisione giuridicamente vincolante che sarà valida in tutta l'Unione europea (UE).

[Nota Informativa Importante su Levact \(bendamustina\)](#) del 23 Giugno 2017

Bendamustina è indicata per il trattamento di prima linea per la **leucemia linfatica cronica** (stadio Binet B o C) in pazienti per i quali la combinazione con la chemioterapia a base di fludarabina non è appropriata, per il **linfoma non-Hodgkin indolente** come monoterapia in pazienti che hanno avuto una progressione di malattia durante o entro 6 mesi dal trattamento con rituximab o con un regime terapeutico contenente rituximab e per il **trattamento di prima linea del mieloma multiplo** in combinazione con prednisone in alcune categorie di pazienti.

**In recenti studi clinici è stato osservato un incremento della mortalità quando bendamustina è utilizzata in trattamenti combinati non approvati o al di fuori delle indicazioni autorizzate. Gli eventi tossici fatali registrati sono stati causati principalmente da infezioni (opportunistiche), ma si**



DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE  
Centro di Farmacovigilanza

sono registrati anche eventi fatali per tossicità di tipo cardiaco, neurologico e tossicità respiratorie.

Si richiama l'attenzione dei medici prescrittori anche sugli importanti aspetti emersi sul profilo di sicurezza del farmaco provenienti dai dati post-marketing: infezioni fatali e gravi, la riattivazione del virus dell'epatite B in pazienti portatori cronici del virus, una prolungata linfocitopenia e una bassa conta di linfociti T CD4 che potrebbe persistere fino a 7-9 mesi dopo il completamento del trattamento.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto è stato rivisto e sono state inserite le avvertenze in merito alle infezioni (opportunistiche).

[Comunicazione EMA su Zinbryta](#) del 12 Giugno 2017.

Zinbryta (daclizumab) è un medicinale usato per trattare adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla. L'EMA ha iniziato una revisione del medicinale Zinbryta a seguito di un decesso per insufficienza epatica fulminante di un paziente in trattamento nell'ambito di uno studio osservazionale in corso e di quattro casi di danno epatico grave. Il rischio di danno epatico con Zinbryta era già conosciuto al momento della sua approvazione nel luglio 2016 e sono state prese molte misure per gestire tale rischio, inclusa la distribuzione di materiali educazionali per gli operatori sanitari e per i pazienti su come prevenire o ridurre il danno epatico.

Il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'EMA (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) valuterà ora tutti i dati disponibili e determinerà se ci siano implicazioni per l'uso del prodotto e se ci sia la necessità di introdurre nuove misure per minimizzare questo rischio.

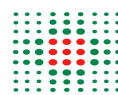
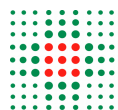
Mentre la revisione è in corso, gli operatori sanitari che utilizzano Zinbryta devono monitorare attentamente i loro pazienti e discutere con loro il rischio di danno epatico e possibili sintomi. I pazienti devono contattare immediatamente il loro medico in caso sviluppino sintomi di problemi epatici, come nausea inspiegabile, vomito, dolore addominale, stanchezza, perdita di appetito, colorazione gialla della pelle e degli occhi e urine scure.

[Comunicazione EMA su docetaxel](#) del 9 giugno 2017

Docetaxel è un medicinale usato per il trattamento di diversi tipi di tumori: cancro al seno, cancro al polmone non a piccole cellule, cancro della prostata, adenocarcinoma gastrico e cancro della testa e del collo.

Il PRAC ha concluso che non vi è alcuna evidenza di modifica delle informazioni sul rischio noto di enterocolite neutropenica dopo il trattamento con docetaxel.

Dopo aver considerato i dati disponibili sul docetaxel, il Comitato ha concluso che il recente aumento delle segnalazioni di enterocolite neutropenica osservato in Francia potrebbe essere dovuto a una maggiore consapevolezza tra i professionisti del settore sanitario. I tassi di segnalazione nell'UE nel loro insieme non forniscono alcuna prova di un aumento dell'incidenza di enterocolite neutropenica.



## DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Centro di Farmacovigilanza

L'enterocolite neutropenica si conferma un raro effetto avverso del docetaxel che continuerà ad essere sottoposto a controllo routinario e sarà esaminato durante le revisioni periodiche dei medicinali contenenti docetaxel.

I medici che prescrivono docetaxel sono invitati a seguire le raccomandazioni presenti nelle informazioni del prodotto autorizzate, incluse quelle relative alla prevenzione e alla gestione della neutropenia che si manifesta nei pazienti con enterocolite neutropenica.

**[Nota Informativa Importante su Clexane / Clexane T \(enoxaparina sodica\)](#)** del 9 Giugno 2017  
**Sanofi S.p.A., in accordo con l'EMA e con l'AIFA, a seguito della conclusione della procedura di deferimento condotta ai sensi dell'art. 30 della Dir. 2001/83/CE, hanno comunicato che le informazioni relative ai medicinali Clexane e Clexane T (enoxaparina) sono state armonizzate in tutti i paesi dell'Unione Europea.**

L'espressione del dosaggio, lo schema posologico nel trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e nell'embolia polmonare (EP) e l'uso nei pazienti con insufficienza renale grave, sono ora aggiornati. In particolare il dosaggio di enoxaparina, precedentemente espresso in unità internazionali (UI) di attività antiXa, sarà ora espresso sia in unità internazionali (UI) di attività anti-Xa che in milligrammi (un mg di enoxaparina sodica è equivalente a 100 UI di attività anti-Xa), nel trattamento della TVP e dell'EP il dosaggio potrà essere sia in un'unica somministrazione giornaliera SC di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) che in due somministrazioni SC al giorno di 100 UI/kg (1 mg/kg).

Non è raccomandato l'utilizzo nei pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale (clearance della creatinina <15 ml/min) ad esclusione dell'uso nella prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

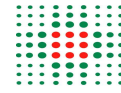
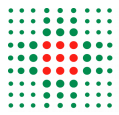
**In conformità alle conclusioni della procedura di deferimento, nella versione italiana, gli stampati di Clexane e Clexane T, nella formulazione in siringhe preriempite, sono stati unificati in un solo documento pur mantenendo denominazioni e numeri di AIC differenti.**

**[Comunicazione EMA su medicinali a base di fattore VIII](#)** del 9 Giugno 2017

Il Fattore VIII è una proteina coinvolta nel processo di coagulazione e questi medicinali sono usati per aumentare temporaneamente i livelli di questa proteina nei pazienti affetti da emofilia A, aiutando a prevenire e controllare il sanguinamento.

**Il PRAC ha completato la revisione dei medicinali a base di fattore VIII per valutare il rischio di sviluppo di inibitori nei pazienti con emofilia A che non sono stati precedentemente trattati con questi medicinali. Dopo aver esaminato le evidenze disponibili, ha concluso che non esistono evidenze chiare e coerenti di una differenza nell'incidenza dello sviluppo degli inibitori tra le due classi di medicinali a base di fattore VIII: quelli derivati dal plasma e quelli ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante.**

La revisione è stata avviata a seguito della pubblicazione dello studio SIPPET, che ha concluso che gli inibitori si sviluppano più frequentemente nei pazienti che ricevono medicinali a base di fattore



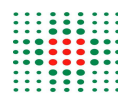
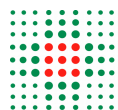
DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE  
Centro di Farmacovigilanza

VIII ricombinante rispetto a quelli che ricevono medicinali a base di fattore VIII derivato dal plasma. La revisione ha riguardato anche altri studi, inclusi studi clinici interventistici e studi osservazionali.

Gli studi esaminati differivano nel disegno, nelle popolazioni di pazienti coinvolti e nei risultati; il PRAC ha concluso che essi non hanno fornito chiare evidenze di una differenza nel rischio di sviluppo di inibitori tra le due classi di medicinali a base di fattore VIII.

Inoltre, a causa delle diverse caratteristiche dei singoli prodotti all'interno delle due classi, il PRAC ha ritenuto che la valutazione del rischio di sviluppo di inibitori debba essere condotta a livello di singolo prodotto anziché a livello di classe. Il rischio per ogni singolo prodotto continuerà ad essere valutato qualora ulteriori evidenze saranno disponibili.

**La raccomandazione del PRAC sarà ora inviata al Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA per l'adozione del parere finale dell'Agenzia.**



DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE  
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.

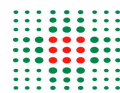
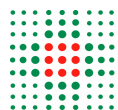
Si precisa, inoltre, che il **fallimento terapeutico** è considerato reazione avversa, pertanto deve essere segnalato.

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](#)**

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.



DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE  
Centro di Farmacovigilanza

E' inoltre possibile effettuare la segnalazione online utilizzando il portale web di AIFA [www.vigifarmaco.it](http://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](mailto:farmacovigilanza@ospfe.it)

[farmacovigilanza@ausl.fe.it](mailto:farmacovigilanza@ausl.fe.it)