

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE  
Centro di Farmacovigilanza

## FARMACOVIGILANZA

### Comunicato Sicurezza Farmaci – Luglio 2017



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

#### In questo numero:

- **BRALTUS® (tiotropio) 10 microgrammi per dose erogata, polvere per inalazione, capsula rigida:** Importanti raccomandazioni per la minimizzazione del rischio potenziale di errore terapeutico;
- **LEVETIRACETAM soluzione orale 100 mg/ml:** rischio di errori terapeutici associati al sovradosaggio;
- **IMBRUVICA® (ibrutinib):** rischio di riattivazione del virus dell'epatite B, necessaria valutazione dello stato del virus dell'epatite B prima di iniziare il trattamento con IMBRUVICA;
- **Mezzi di contrasto a base di gadolinio:** l'opinione finale dell'EMA conferma le restrizioni all'uso dei mezzi di contrasto lineari a base di gadolinio nelle scansioni corporee. Le raccomandazioni concludono la valutazione scientifica dell'EMA sull'accumulo di gadolinio nel cervello;
- **Zinbryta® (daclizumab):** EMA limita l'uso del medicinale per la sclerosi multipla a seguito di un caso di insufficienza epatica fulminante;
- **Medicinali a base di metilprednisolone:** tali medicinali non devono essere somministrati ai pazienti allergici alle proteine del latte vaccino. Le Aziende titolari devono sostituire tutte le formulazioni che attualmente contengono lattosio con formulazioni senza lattosio.

#### [Nota Informativa Importante AIFA su Braltus® \(tiotropio\)](#) del 27 luglio 2017.

E' stato approvato in Italia Braltus®, una nuova formulazione di tiotropio bromuro polvere per inalazione (in capsula rigida) rilasciata tramite un nuovo inalatore denominato "Zonda".

Braltus® è indicato come terapia broncodilatatoria di mantenimento per il sollievo dai sintomi in pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva.



## DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Centro di Farmacovigilanza

Esiste un **potenziale rischio di errore terapeutico** legato alla sostituzione della terapia con tiotropio dal prodotto originatore (Spiriva® HandiHaler® - tiotropio bromuro) al medicinale Braltus®. Potrebbe verificarsi un fraintendimento relativamente alle istruzioni sul dosaggio.

Al fine di un corretto utilizzo del nuovo medicinale è importante sottolineare che **entrambi i prodotti medicinali erogano la stessa dose di tiotropio e che il dosaggio raccomandato (inalazione del contenuto di una capsula una volta al giorno) è lo stesso per entrambi i prodotti medicinali. Pertanto non è richiesto un aggiustamento della dose nel caso di sostituzione della terapia da Spiriva® HandiHaler® a Braltus® o viceversa.**

Infatti, la dose erogata di tiotropio è 10 microgrammi per entrambi i prodotti medicinali, sebbene la dose precaricata di Braltus® sia diversa dalla dose precaricata di Spiriva® HandiHaler® (13 microgrammi verso 18 microgrammi).

In aggiunta, si sottolinea che l'inalatore "Zonda" deve essere usato esclusivamente con le capsule Braltus® e nessun altro tipo di inalatore deve essere utilizzato.

**Nota Informativa Importante su Levetiracetam** del 18 luglio 2017.

Levetiracetam 100 mg/ml soluzione orale è indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza secondaria generalizzazione a partire da 1 mese di età, come terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi miocloniche e/o tonico-cloniche generalizzate a partire dai 12 anni di età e infine come monoterapia nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria dai 16 anni di età.

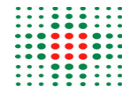
Sono stati riportati alcuni **casi di sovradosaggio accidentale con levetiracetam soluzione orale fino a 10 volte la dose prescritta. La maggior parte dei casi si è verificata in bambini di età compresa tra i 6 mesi e gli 11 anni. Una causa importante è stata identificata nell'utilizzo di un dispositivo di dosaggio inadeguato (per esempio, confusione tra una siringa da 1 ml e una da 10 ml, con il risultato di un dosaggio aumentato di circa 10 volte).**

**Il sovradosaggio di levetiracetam può portare a gravi eventi avversi, come ridotto livello di coscienza, depressione respiratoria e coma.**

È necessario, pertanto, prescrivere sempre la dose in mg con l'equivalenza in ml sulla base della corretta età del paziente, assicurarsi di dispensare l'appropriata confezione di levetiracetam soluzione orale e ad ogni prescrizione è necessario istruire il paziente e/o chi se ne prende cura su come misurare la dose prescritta e di usare solamente la siringa fornita con il medicinale.

**Una volta che il flacone è stato esaurito, la siringa deve essere gettata e non conservata.**

Al fine di aumentare la chiarezza sui dosaggi raccomandati, i titolari di AIC che commercializzano più di una presentazione di levetiracetam soluzione orale hanno concordato una revisione del Foglio Illustrativo e del confezionamento esterno delle diverse presentazioni di levetiracetam 100 mg/ml soluzione orale. Inoltre, allo scopo di ridurre ulteriormente il rischio di errori di dosaggio, i titolari di AIC sono stati incoraggiati ad utilizzare codici colore e pittogrammi per: differenziare una presentazione dall'altra, specificare in modo chiaro la fascia di età a cui la presentazione è destinata (avvertenza sulla parte anteriore dell'astuccio e dell'etichetta), e indicare in modo chiaro



## DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Centro di Farmacovigilanza

su astuccio/etichetta quale dispositivo di dosaggio debba essere usato con una specifica presentazione.

[Nota Informativa Importante su ibrutinib \(Imbruvica®\)](#) del 17 luglio 2017.

IMBRUVICA® è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con linfoma mantellare (MCL) recidivato o refrattario, per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (CLL) precedentemente non trattata, in monoterapia o in associazione a bendamustina e rituximab per il trattamento di pazienti adulti con CLL che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con macroglobulinemia di Waldenström (WM) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o in prima linea per i pazienti per i quali una chemio-immunoterapia non è appropriata.

**Sono stati segnalati casi di riattivazione del virus dell'epatite B (HBV) in pazienti trattati con ibrutinib (IMBRUVICA®).**

Ad oggi non vi sono state segnalazioni di insufficienza epatica fulminante che hanno portato a trapianto di fegato.

Pertanto, al fine di evitare tale rischio sono state emesse le seguenti **raccomandazioni:**

- **i pazienti devono essere sottoposti a test per la ricerca di infezione da HBV prima di iniziare il trattamento con IMBRUVICA;**
- **se i pazienti risultassero positivi ai test sierologici per l'epatite B, si raccomanda di consultare medici esperti in patologie epatiche prima di iniziare il trattamento con IMBRUVICA;**
- **i pazienti con test sierologici positivi per l'epatite B che necessitano di trattamento con IMBRUVICA devono essere monitorati e gestiti in accordo agli standard clinici locali di cura per prevenire la riattivazione del virus dell'epatite B (HBV).**

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) ed il Foglio Illustrativo di IMBRUVICA saranno aggiornati per contenere le nuove informazioni di sicurezza, come raccomandato dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

[Comunicazione EMA su gadolinio](#) del 21 luglio 2017 e [Comunicazione EMA su gadolinio](#) del 7 luglio 2017.

I mezzi di contrasto a base di gadolinio sono usati come intensificatori del contrasto per migliorare la qualità delle immagini delle scansioni di risonanza magnetica.

**E' noto che piccole quantità di gadolinio possono rimanere nel cervello dopo una scansione** con questi mezzi di contrasto, anche se attualmente non esiste alcuna evidenza che i depositi di gadolinio nel cervello abbiano causato danni ai pazienti.

Tuttavia, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha raccomandato **restrizioni per alcuni mezzi di contrasto lineari per uso endovenoso in modo da prevenire qualsiasi rischio potenzialmente associato con l'accumulo di gadolinio nel cervello.**

I mezzi di contrasto lineari per uso endovenoso acido gadoxetico e acido gadobenico possono essere utilizzati per le scansioni del fegato poiché vengono captati dal fegato e soddisfano



## DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Centro di Farmacovigilanza

un'importante esigenza diagnostica. Inoltre l'acido gadopentetico somministrato per via intra-articolare può continuare ad essere utilizzato per le scansioni articolari in quanto la dose di gadolinio utilizzata per le iniezioni articolari è molto bassa.

**Tutti gli altri mezzi di contrasto lineari per uso endovenoso (gadodiamide, acido gadopentetico e gadoversetamide) devono essere sospesi in tutta l'UE.**

Un'altra classe di mezzi di contrasto a base di gadolinio, conosciuti come mezzi di contrasto macrociclici (gadobutrolo, acido gadoterico e gadoteridolo), sono più stabili e hanno una propensione minore a rilasciare gadolinio rispetto ai lineari. I macrociclici possono continuare ad essere utilizzati nelle rispettive indicazioni autorizzate, ma alla dose più bassa in grado di migliorare le immagini in modo sufficiente e solo quando non sia appropriato effettuare scansioni del corpo non intensificate.

[Comunicazione EMA su Zinbryta®](#) del 7 luglio 2017.

Zinbryta® è un medicinale usato per trattare adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla. Zinbryta® è disponibile come soluzione per iniezione in penne e siringhe pre-riempite e viene somministrato una volta al mese.

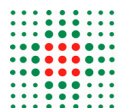
L'Agenzia Europea dei Medicinali ha avviato una revisione del medicinale Zinbryta® a seguito del decesso di un paziente per insufficienza epatica fulminante coinvolto in uno studio osservazionale in corso e quattro casi di gravi lesioni epatiche. Il **rischio di danno epatico** con questo medicinale era già noto all'atto della sua approvazione nell'UE e sono state adottate diverse misure per la gestione di questo rischio, incluso l'obbligo di monitorare la funzionalità epatica e fornire materiali educazionali agli operatori sanitari e ai pazienti a rischio di danno epatico.

Pertanto, **EMA ha limitato provvisoriamente l'uso del medicinale per la sclerosi multipla Zinbryta (daclizumab) ai pazienti con malattia recidivante ad elevata attività che non hanno risposto ad altri trattamenti e ai pazienti con malattia recidivante in rapida evoluzione che non possono essere trattati con altri medicinali. Inoltre, non deve essere somministrato ai pazienti con lesioni epatiche. Non è raccomandato iniziare il trattamento con Zinbryta nei pazienti con malattie autoimmuni diverse dalla sclerosi multipla e deve essere utilizzato con cautela quando è somministrato in concomitanza con farmaci che possono danneggiare il fegato.** I medici devono continuare a monitorare la funzionalità epatica dei pazienti che assumono il medicinale e devono monitorare attentamente i pazienti per segni e sintomi di lesioni epatiche.

[Comunicazione EMA su medicinali a base di metilprednisolone](#) del 7 luglio 2017.

I corticosteroidi sono farmaci anti-infiammatori utilizzati per controllare il sistema immunitario quando è iperattivo, come nelle condizioni allergiche.

A dicembre 2016, l'Agenzia Europea dei Medicinali ha avviato, su richiesta della Croazia, una **revisione dei medicinali iniettabili a base del corticosteroide metilprednisolone** per il trattamento di reazioni allergiche acute a causa della **presenza tra gli eccipienti di lattosio derivato da latte vaccino che può determinare reazioni in pazienti allergici a queste proteine.** Questo è



## DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Centro di Farmacovigilanza

particolarmente pericoloso nei pazienti già trattati per una reazione allergica poiché sono più suscettibili a sviluppare nuove reazioni allergiche.

Pertanto, il Comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) di EMA ha raccomandato che i medicinali iniettabili a base di metilprednisolone contenenti lattosio, che contengono potenzialmente tracce di proteine del latte vaccino, non devono essere utilizzati nei pazienti con allergia nota o sospetta alle proteine del latte vaccino.

Inoltre, i pazienti trattati per una reazione allergica con metilprednisolone devono interrompere il trattamento se i sintomi peggiorano o se sviluppano nuovi sintomi.

Il PRAC ha altresì raccomandato che il modo più efficace per ridurre al minimo tale rischio è quello di eliminare le proteine del latte vaccino dalla formulazione. Il Comitato ha quindi chiesto alle Aziende farmaceutiche di intraprendere le opportune misure entro la metà del 2019 per sostituire le formulazioni che attualmente contengono proteine del latte vaccino con formulazioni che non contengono queste proteine.

Nel frattempo, le informazioni dei prodotti verranno aggiornate al fine di contenere tali raccomandazioni. Il flaconcino e la confezione di questi medicinali saranno chiaramente contrassegnati con l'avvertenza di non utilizzarli nei pazienti con allergia al latte vaccino.

---

### [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;



## DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Centro di Farmacovigilanza

- 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.

E' inoltre possibile effettuare la segnalazione online utilizzando il portale web di AIFA [www.vigi-farmaco.it](http://www.vigi-farmaco.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  
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)