

"FARMAINFORMA"

Informazione sui Farmaci e la Farmacovigilanza - n. 1 Gennaio 2019

FARMACOVIGILANZA

DEAR DOCTOR LETTER:

■ Rivaroxaban (Xarelto®) ATC B01AF01 RRL Classe A PT/PHT

Uno studio clinico di fase III, 17938 (GALILEO), in pazienti sottoposti a impianto valvolare aortico transcateretere (TAVI), è stato interrotto prematuramente sulla base di risultati preliminari che mostrano un aumento della mortalità per tutte le cause, di eventi tromboembolici e di sanguinamento nei pazienti trattati con rivaroxaban. Le analisi sono attualmente in corso.

Nella Nota Informativa AIFA viene sottolineato che rivaroxaban non è approvato per la tromboprofilassi nei pazienti con protesi valvolari cardiache, compresi i pazienti sottoposti a TAVI. Pertanto, in tali categorie di pazienti rivaroxaban non deve essere impiegato. Qualora vi siano pazienti sottoposti a TAVI in terapia con rivaroxaban, il trattamento deve essere interrotto e sostituito con la terapia standard.

Nota Informativa Importante AIFA su Rivaroxaban (Xarelto) del 03/10/2018
http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/DHPC_Xarelto_03.10.2018.pdf

■ Idroclotiazide

I medicinali contenenti idroclotiazide (HCTZ) sono utilizzati nel trattamento dell'ipertensione, dell'edema cardiaco, epatico e nefrogeno o nell'insufficienza cardiaca cronica.

In seguito ai risultati di due recenti studi farmacoepidemiologici, nei quali è stato evidenziato un aumento del rischio di tumore cutaneo non melanoma (TCNM) (carcinoma a cellule basali, carcinoma a cellule squamose) con l'esposizione a dosi cumulative crescenti di HCTZ, l'AIFA raccomanda quanto segue:

- I pazienti che assumono HCTZ da sola o in associazione con altri farmaci devono essere informati del rischio di TCNM e devono essere avvisati di controllare regolarmente la loro cute per identificare eventuali nuove lesioni o modifiche di quelle esistenti e a segnalare al medico ogni lesione cutanea sospetta.

- Le lesioni cutanee sospette devono essere esaminate includendo possibilmente esami istologici di biopsie.
- I pazienti devono essere avvertiti di limitare l'esposizione alla luce solare e ai raggi UV e utilizzare una protezione adeguata quando esposti alla luce solare e ai raggi UV, per ridurre al minimo il rischio di cancro della pelle.
- L'uso di HCTZ deve essere attentamente valutato in pazienti che hanno avuto un precedente tumore della cute.

Nota Informativa Importante AIFA su Idroclorotiazide del 17/10/2018
http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII_Idroclorotiazide_17.10.2018.pdf

■ Medicinali contenenti fluorochinoloni ad uso sistemico ed inalatorio

Introduzione di una nuova avvertenza riguardante il rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta associato a fluorochinoloni per uso sistemico e inalatorio (ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, pefloxacina, prulifloxacina, rufloxacina, norfloxacina, lomefloxacina):

- I fluorochinoloni per uso sistemico e inalatorio possono aumentare il rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, in particolare nelle persone anziane.
- Nei pazienti a rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, i fluorochinoloni devono essere utilizzati solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche.
- Le condizioni che predispongono all'aneurisma e alla dissezione dell'aorta comprendono una storia familiare di aneurisma, aneurisma aortico o dissezione aortica pre-esistente, sindrome di Marfan, sindrome vascolare di Ehlers-Danlos, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, malattia di Behçet, ipertensione e aterosclerosi.
- I pazienti devono essere allertati del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta e devono essere invitati a cercare assistenza medica immediata in pronto soccorso in caso di improvviso e severo dolore addominale, toracico o alla schiena.

Nota Informativa Importante AIFA su medicinali contenenti fluorochinoloni del 23/10/2018
http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Fluoroquinolones-DHPC_23.10.2018.pdf

■ **Medicinali a base di Cefepime**
ATC J01DE01

L'AIFA, con Nota Informativa Importante del Novembre 2018, richiama l'attenzione degli operatori sanitari sull'uso di cefepime nei pazienti con insufficienza renale:

- Dosi inappropriate di cefepime possono causare eventi avversi neurologici gravi in pazienti con insufficienza renale.
- La maggior parte dei casi si è verificata in pazienti con insufficienza renale che hanno ricevuto dosi al di sopra di quelle consigliate, in particolare nei pazienti anziani. Tuttavia, sono stati segnalati casi verificatisi in pazienti con funzionalità renale normale e che ricevevano dosi superiori a quelle raccomandate.
- In generale, i sintomi di neurotossicità sono scomparsi dopo la sospensione del trattamento e/o dopo emodialisi; tuttavia alcuni casi hanno avuto esito fatale.
- In pazienti con disfunzione renale (clearance della creatinina \leq 50 ml/min), è necessario un aggiustamento del dosaggio.
- In caso di uso concomitante di farmaci potenzialmente nefrotossici come aminoglicosidi e potenti diuretici è necessario controllare attentamente la funzione renale.
- In caso di disturbi neurologici o di peggioramento degli stessi, si può sospettare un sovradosaggio di cefepime; la diagnosi può essere confermata dalle concentrazioni plasmatiche di cefepime.

Nota Informativa Importante AIFA sui medicinali a base di cefepime del 26/11/2018
http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Cefepime_NII.pdf

■ **Contraccettivi orali combinati (COC) a base di dienogest/etinilestradiolo**
ATC G03AA16

Disponibili nuove ed importanti informazioni concernenti il rischio di tromboembolia venosa (TEV) nelle donne che utilizzano Contraccettivi orali combinati (COC) a base di dienogest/etinilestradiolo:

- Una meta-analisi di quattro studi osservazionali ha concluso che i contraccettivi ormonali combinati (COC) contenenti dienogest/etinilestradiolo (DNG/EE) sono associati a un rischio leggermente più elevato di tromboembolia venosa (TEV) rispetto ai COC contenenti levonorgestrel/etinilestradiolo (LNG/EE).
- Sulla base di questi risultati, il rischio annuale di TEV nelle donne che assumono dienogest con etinilestradiolo è stimato in 8-11 casi di TEV per 10.000 donne.
- Ciò si confronta con un'incidenza annuale di 5-7 casi di TEV ogni 10.000 donne che usano

contraccettivi ormonali combinati che contengono levonorgestrel, noretisterone o norgestimato e 2 casi di TEV ogni 10.000 donne che non usano un contraccettivo ormonale combinato.

- I benefici associati all'utilizzo di un COC superano il rischio di effetti indesiderati gravi nella maggior parte delle donne. Tuttavia, la decisione di prescrivere un COC deve tenere conto dei fattori di rischio individuali di ciascuna donna, in particolare quelli correlati alla TEV, ed il rischio di TEV tra i diversi medicinali.
- I medici prescrittori devono sensibilizzare sui segni e sui sintomi di TEV e del tromboembolismo arterioso (TEA), che devono essere descritti alle donne al momento della prescrizione di un COC, e sulla necessità di rivalutare i fattori di rischio individuali con regolarità.

Nota Informativa importante AIFA sui Contraccettivi orali combinati del 02/01/2019
http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_NII_COCC_02.01.2019.pdf

■ **Medicinali a base di Carbimazolo o Tiamazolo**

Nuove ed importanti informazioni su medicinali a base dicarbimazolo o tiamazolo (metimazolo) sul rischio di pancreatite acuta e un'avvertenza rafforzata sulla contraccezione.

Rischio di pancreatite acuta

- In seguito all'assunzione di carbimazolo/tiamazolo sono stati segnalati casi di pancreatite acuta.
- Nel caso in cui un paziente presenti pancreatite acuta, il trattamento con carbimazolo/tiamazolo deve essere interrotto immediatamente.
- Dato che la riesposizione potrebbe determinare il ripresentarsi della pancreatite acuta, con un più rapido tempo di insorgenza, questo medicinale non deve essere somministrato a pazienti con storia di pancreatite acuta in seguito all'assunzione di carbimazolo/tiamazolo.

Rafforzata l'avvertenza sulla contraccezione

- Una nuova revisione dei risultati di studi epidemiologici e dei casi spontanei rafforza l'evidenza che il carbimazolo/tiamazolo sia sospettato causare malformazioni congenite quando somministrato durante la gravidanza, in particolare nel primo trimestre e ad alte dosi.
- Le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con carbimazolo/tiamazolo.
- L'ipertiroidismo nelle donne in gravidanza deve essere trattato adeguatamente per prevenire gravi complicazioni nella madre e nel feto.
- Il carbimazolo/tiamazolo deve essere somministrato durante la gravidanza soltanto a seguito di una rigorosa valutazione del rapporto beneficio/rischio per ogni singolo caso e solo alla

dose efficace più bassa senza somministrazione supplementare di ormoni tiroidei.

- Se il carbimazolo/tiamazolo viene utilizzato durante la gravidanza, si raccomanda un monitoraggio attento della madre, del feto e del neonato.

In Italia non sono attualmente commercializzati medicinali a base di carbimazolo, ma sono in commercio medicinali a base di tiamazolo (metimazolo).

Nota Informativa importante AIFA su medicinali a base di carbimazolo o tiamazolo del 16/01/2019

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Thiamazole_carbimazole_IT_16.01.2019.pdf

■ Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i)

L'AIFA comunica nuove informazioni riguardanti il rischio di gangrena di Fournier (fascite necrotizzante del perineo) associato all'impiego di inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i).

Gli inibitori del SGLT2 sono farmaci indicati nel trattamento del diabete di tipo 2. Nonostante il diabete mellito rappresenti un fattore di rischio per l'insorgenza della gangrena di Fournier, alcune segnalazioni riportate dopo l'immissione in commercio sono ritenute possibilmente correlate all'uso degli inibitori del SGLT2.

La gangrena di Fournier si verifica quasi esclusivamente negli uomini. Tuttavia, in associazione ad inibitori del SGLT2, è stata segnalata anche nelle donne.

- Casi di gangrena di Fournier (fascite necrotizzante del perineo), riscontrati dopo l'immissione in commercio, sono stati associati all'uso di inibitori del SGLT2.
- La gangrena di Fournier è un'infezione rara ma grave e potenzialmente pericolosa per la vita.
- La comparsa di infezione urogenitale o di ascesso perineale può precedere l'insorgenza di fascite necrotizzante.
- È necessario raccomandare ai pazienti di richiedere urgenti cure mediche se manifestano forte dolore, dolorabilità, eritema o gonfiore nella zona genitale o perineale in associazione a febbre o malessere.
- In caso di sospetta gangrena di Fournier, bisogna interrompere la somministrazione dell'inibitore del SGLT2 e avviare tempestivamente un trattamento (compresi antibiotici e sbrigliamento chirurgico).

Nota Informativa importante AIFA sul rischio di gangrena di Fournier associato all'uso di inibitori del SGLT2 del 21/01/2019

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/RISK_OF_FOURNIER-S_@ANGRENE-IT_21.01.2019.pdf

COMUNICAZIONI EMA RACCOMANDAZIONI PRAC

■ Comunicazione EMA su antibiotici fluochinoloni e chinoloni

Il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) ha raccomandato restrizioni dell'uso di antibiotici fluorochinoloni e chinoloni (somministrati per bocca, per iniezione o per via inalatoria) a seguito di una revisione degli effetti indesiderati potenzialmente di lunga durata e invalidanti riportati con questi medicinali, la maggior parte dei quali interessa principalmente muscoli, tendini, ossa e sistema nervoso.

Il Comitato dei Medicinali per Uso Umano dell'EMA (CHMP) ha confermato tale raccomandazione del PRAC ed ha concluso che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali cinoxacina, flumechina, acido nalidissico e acido pipemidico devono essere sospese. L'opinione del CHMP sarà ora trasmessa alla Commissione Europea, che emetterà una decisione finale giuridicamente vincolante applicabile in ciascuno degli Stati membri dell'UE.

Inoltre, il CHMP ha concluso che l'uso dei rimanenti antibiotici fluorochinoloni debba essere ristretto.

Per restrizioni all'uso di antibiotici chinoloni si intende che essi non devono essere usati:

- per trattare infezioni non gravi o che potrebbero migliorare senza trattamento (come infezioni alla gola);
- per trattare infezioni di origine non batterica, come la prostatite (cronica) non batterica;
- per prevenire la diarrea del viaggiatore o le infezioni ricorrenti del tratto urinario inferiore (infezioni delle urine che non si estendono oltre la vescica);
- per il trattamento di infezioni lievi o moderatamente gravi a meno che altri medicinali antibatterici comunemente raccomandati per queste infezioni non possano essere usati.

In particolare, i fluorochinoloni devono essere generalmente evitati in pazienti che hanno manifestato precedentemente effetti indesiderati con un antibiotico chinolonico o fluorochinolonic. Devono essere usati con particolare cautela nei pazienti anziani, nei pazienti con problemi renali e nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo perché a più alto rischio di danno ai tendini. Poiché anche l'uso di corticosteroidi con fluorochinoloni aumenta questo rischio, l'impiego combinato di questi medicinali deve essere evitato.

Comunicazione EMA su antibiotici chinoloni e fluorochinoloni del 05/10/2018
http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_FluoroquinolonesQuinolones_05.10.2018.pdf

Comunicazione EMA su antibiotici chinoloni e fluorochinoloni del 16/11/2018
http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/FluoroquinolonesQuinolones_PHC_I_T_16.11.2018.pdf

SEGNALAZIONE ONLINE DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A PRODOTTI NATURALI

www.vigierbe.it

La segnalazione di sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale rappresenta uno strumento fondamentale nella sorveglianza del profilo di rischio associato a questa tipologia di prodotti, spesso ritenuti innocui proprio perché naturali.

Per quanto riguarda la segnalazione di sospette reazioni avverse ad integratori alimentari, prodotti erboristici, preparazioni magistrali (per esempio a base di cannabis per uso medico), medicinali omeopatici privi di AIC ed altri prodotti di origine vegetale, a partire dal 2002 è stato attivato il Sistema di Fitosorveglianza, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in collaborazione con l'AIFA e il Ministero della Salute. La segnalazione può essere effettuata tramite la compilazione della Scheda cartacea di segnalazione, reperibile sul sito www.epicentro.iss.it e l'invio della medesima per fax al n. 06/49904248.

Al fine di consentire un più facile accesso alla segnalazione, a partire dal 12 dicembre 2018 è attiva la piattaforma www.vigierbe.it attraverso la quale è possibile effettuare la segnalazione *online*, sia da parte degli operatori sanitari che dai cittadini. Il sito è accessibile ed utilizzabile sia da sistemi fissi che mobili e non prevede la registrazione dell'utente per l'utilizzo.

4

RIFERIMENTI UTILI PER L'INVIO DI SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

Sul Portale Intranet aziendale <http://192.168.0.25> e sul sito Internet <http://www.asl.fr.it/> alla sezione farmacovigilanza è disponibile la

**SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA
per Operatori Sanitari.**

Una volta compilata, la scheda potrà essere inviata a mezzo posta elettronica ai seguenti indirizzi mail:

farmacovigilanza@aslfrosinone.it

uocfarmacia@aslfrosinone.it

UOC Farmacia Azienda ASL Frosinone via A. Fabi 03100 Frosinone

Tel. 0775/8822303

Si ricorda, inoltre, che è possibile effettuare la segnalazione direttamente on line sul sito www.vigifarmaco.it, sia per gli operatori sanitari che per i cittadini.

Il presente documento è consultabile sul portale Intranet aziendale alla sezione Farmainforma e sul sito www.asl.fr.it/farmacovigilanza/farmainformanews

U.O.C. FARMACIA

DIRETTORE: Dr. Fulvio Ferrante

GRUPPO di LAVORO: Dr.ssa A. Iadecola, Dr.ssa C. Bianchi, Dr.ssa S. Crescenzi, Dr.ssa P.F. Venditti, Dr. A. Cosacco, Dr.ssa D. Di Palma, Dr.ssa C.R. Borino