



Prot. n. 48250

Frosinone, 01/06/2018

"FARMAINFORMA"

Informazione sui Farmaci e la Farmacovigilanza - n. 2 Aprile/Maggio 2018

FARMACOVIGILANZA

DEAR DOCTOR LETTER:

■ ellaOne (Ulipristal acetato 30 mg) ATC G03AD02 RNR <18 anni - SOP ≥18 anni

ellaOne è un contraccettivo di emergenza da assumersi entro 120 ore da un rapporto sessuale non protetto o dal fallimento di altro metodo contraccettivo.

Sebbene ellaOne riduca significativamente il rischio di gravidanze, non può prevenirle comunque tutte. Pertanto, è stato istituito il Registro delle Gravidanze (www.hra-pregnancy-registry.com) nella sorveglianza post-marketing, al quale va segnalato l'eventuale inizio di una gravidanza, qualora questa insorga dopo l'uso di ellaOne.

Nota Informativa Importante AIFA su ellaOne Sulipristal acetato) del 16/03/2018

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/DHPC_ellaOne_16.03.2018.pdf

■ AZITROMICINA ATC J01FA10

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha pubblicato una Nota Informativa Importante riguardo l'aumento del tasso di recidive delle neoplasie ematopoietiche e della mortalità nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) che assumono azitromicina.

- Lo studio clinico ALLOZITHRO, che ha esaminato l'azitromicina a lungo termine per prevenire la sindrome da bronchiolite obliterante in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche (HSCT) per neoplasia ematologica è stato interrotto prematuramente in seguito all'aumento del rischio di recidive nei pazienti trattati con azitromicina rispetto al gruppo placebo.
- Sebbene non sia chiaro in che modo l'azitromicina possa aver contribuito all'aumento del tasso osservato di recidive ematologiche, nello studio si evince che l'esposizione ad azitromicina a lungo termine in seguito a HSCT potrebbe comportare rischi che superano i benefici previsti.

- L'azitromicina non è autorizzata per la profilassi della sindrome da bronchiolite obliterante (BOS) in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche

Nota Informativa Importante AIFA su Azitromicina del 02/05/2018

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/ITA_DHPC_Azitromicina_02.05.2018.pdf

■ Rischio di interazione tra Ritonavir e Levotiroxina

L'AIFA, con una Comunicazione di sicurezza del Maggio 2018, richiama l'attenzione sul rischio di interazione tra ritonavir e levotiroxina con diminuzione dell'efficacia terapeutica di levotiroxina e conseguente ipotiroidismo:

- Il ritonavir, medicinale utilizzato come booster nei regimi antivirali per il trattamento dell'HIV e dell'epatite C cronica, induce la glucuronidazione della levotiroxina. Ne risulta, pertanto, una diminuita esposizione sistemica alla levotiroxina. Sebbene la glucuronidazione non sia la principale via di eliminazione della levotiroxina, bisogna considerare che gli effetti di induzione presentano una variabilità individuale molto ampia e che questo aspetto riveste un ruolo importante per i medicinali con stretto indice terapeutico, come la levotiroxina.
- L'ormone tireostimolante (TSH) deve essere monitorato in pazienti trattati con levotiroxina almeno durante il primo mese dall'inizio e/o dalla fine del trattamento a base di ritonavir.

Comunicazione AIFA sul rischio di interazione tra ritonavir e levotiroxina

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

■ XGEVA (Denosumab) ATC M05BX04 Ricetta RRL PT AIFA/PHT Classe A

Xgeva è indicato per:

- Prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia dell'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici all'osso) negli adulti affetti da neoplasie

maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso.

- Trattamento di adulti e adolescenti con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell'osso non resecabile o per i quali la resezione chirurgica potrebbe provocare severa morbidità.

In una Nota Informativa Importante, l'AIFA comunica il **potenziale rischio di insorgenza di nuovo tumore maligno primitivo in seguito al trattamento con Xgeva**, derivante da un'analisi combinata di quattro studi di fase III::

- Nuovi tumori maligni primitivi sono stati riportati con maggiore frequenza negli studi clinici condotti su pazienti affetti da tumori in stadio avanzato trattati con Xgeva (120 mg una volta al mese) rispetto a quelli trattati con acido zoledronico (4 mg una volta al mese).
- L'incidenza cumulativa dei nuovi tumori maligni primitivi a un anno è stata dell'1,1% per i pazienti trattati con denosumab e dello 0,6% per i pazienti trattati con acido zoledronico.
- Non è stato rilevato alcun pattern correlato al trattamento né per tumori singoli né per raggruppamenti di tumori.

Nota Informativa importante AIFA su Xgeva del 16/05/2018
http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/it_xgeva_dhcp_16.05.2018.pdf

COMUNICAZIONI EMA RACCOMANDAZIONI PRAC

■ **XOFIGO (Radio-223RA-dicloruro) ATC V10XX03 Classe H/OSP1**

Xofigo è un medicinale indicato per il trattamento di soggetti adulti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note.

Il Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha valutato i dati preliminari di uno studio clinico in corso condotto in pazienti con cancro alla prostata metastatico non precedentemente sottoposti a chemioterapia e che non presentano sintomi o hanno solo sintomi lievi, come il dolore.

In questo studio il 34,7% dei pazienti trattati con Xofigo, Zytiga (abiraterone acetato) e prednisone/prednisolone sono deceduti, rispetto al 28,2% dei pazienti trattati con placebo, Zytiga e prednisone/prednisolone. Inoltre, si sono verificate più frequentemente fratture con la combinazione con Xofigo rispetto alla combinazione con placebo (26% vs 8,1%).

Pertanto, l'EMA ha emanato delle raccomandazioni temporanee, in attesa che la revisione in corso relativa ai benefici e ai rischi di Xofigo non verrà completata:

- **Xofigo non deve essere usato con Zytiga e prednisone/prednisolone a causa del possibile aumento del rischio di fratture e mortalità;**
- La sicurezza e l'efficacia di Xofigo in associazione con antagonisti del recettore degli androgeni di seconda generazione come Xtandi (enzalutamide) non sono state stabilite;
- Entrambi i medicinali possono essere usati separatamente, in linea con le raccomandazioni contenute nelle rispettive informazioni del prodotto.

Comunicato EMA su Xofigo del 09/03/2018
http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Xofigo_09.03.2018.pdf
 Nota Informativa Importante AIFA del 19/03/2018
http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Xofigo_DHCP_IT_19.03.2018.pdf

■ **MEDICINALI CONTENENTI VALPROATO ATC N03AG01 Classe RR**

L'EMA ha approvato nuove misure per evitare l'esposizione al valproato in gravidanza:

- I medicinali a base di valproato sono **controindicati in ragazze e donne in grado di avere figli**, a meno che non venga seguito uno speciale **Programma di Prevenzione della Gravidanza** che include :
 - una *valutazione della possibilità* di ciascuna paziente di rimanere incinta;
 - *test di gravidanza* prima e durante il trattamento;
 - *consulenza* sui rischi del trattamento con valproato e necessità di una contraccezione efficace durante il trattamento;
 - *revisione* del trattamento in corso da parte di uno specialista almeno una volta l'anno;
 - introduzione di un nuovo *modulo di riconoscimento dei rischi* che pazienti e prescrittori dovranno sottoporre a ciascuna revisione annuale per confermare che è stata data e compresa una consulenza appropriata.
- Il trattamento con valproato non dovrebbe mai essere iniziato a meno che non siano possibili trattamenti alternativi, anche nelle ragazze di età inferiore all'pubertà.
- In **gravidanza**, il valproato è controindicato e deve essere deciso un trattamento alternativo, con un'adeguata consulenza specialistica, per le donne che pianificano una gravidanza; tuttavia, potrebbe esserci un piccolo numero di donne

con epilessia per le quali non esiste un adatto trattamento alternativo al valproato e che dovrebbero essere adeguatamente supportate e consigliate.

Comunicato EMA del 23/03/2018
http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Valproate_EMA_IT_23.03.2018.pdf

■ **ESMYA (Ulipristal acetato)**

ATC G03XB02

Nota 51/Classe A/PHT/RNRL

Il PRAC dell'EMA ha completato la revisione del medicinale Esmya, in seguito a segnalazioni di grave danno epatico. Pertanto, il Comitato ha formulato le seguenti raccomandazioni per ridurre questo rischio:

- **Esmya non deve essere utilizzato in donne con noti problemi epatici.**
- I test di funzionalità epatica devono essere effettuati prima di iniziare ciascun ciclo di trattamento e il trattamento non deve essere iniziato se i livelli degli enzimi epatici sono più di due volte superiori al limite massimo del range di normalità.
- I test di funzionalità epatica devono essere effettuati almeno una volta al mese durante i primi due cicli di trattamento e da due a quattro settimane dopo l'interruzione del trattamento. Se i risultati dei test non sono nella norma (i livelli degli enzimi epatici sono più di tre volte superiori al limite massimo del range di normalità), il medico deve interrompere il trattamento e monitorare attentamente la paziente.
- Esmya deve essere utilizzato per più di un ciclo di trattamento solo in donne che non possono sottoporsi ad intervento chirurgico. Le donne che devono sottoporsi ad intervento chirurgico devono effettuare un solo ciclo di trattamento.

Comunicazione EMA su Esmya del 18/05/2018
http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Esmya_18.05.2018.pdf

■ **DOLUTEGRAVIR**

L'EMA sta valutando i risultati preliminari di uno studio osservazionale che ha individuato 4 casi di difetti del tubo neurale nei bambini nati da madri che assumevano in gravidanza dolutegravir.

In attesa di una valutazione definitiva, l'EMA ha rilasciato le seguenti raccomandazioni a scopo precauzionale:

- **Dolotegravir non deve essere assunto e non deve essere prescritto nelle donne in età fertile che pianificano una gravidanza.**

- Escludere la gravidanza prima di iniziare il trattamento con dolutegravir nelle donne in età fertile.
- Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante l'assunzione del medicinale dolutegravir.
- Se la gravidanza è confermata nel primo trimestre, mentre la donna sta assumendo dolutegravir, passare a un trattamento alternativo, a meno che non vi sia un'alternativa adeguata.

Comunicato EMA su Dolutegravir del 18/05/2018
http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Dolotegravir_PHC_18.05.2018.pdf

■ **ZINBRYTA (Daclizumab)**

ATC L04AC01

Il 27 marzo 2018, l'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale Zinbryta è stata ritirata su richiesta della ditta Biogen Idec in seguito alla segnalazione in tutto il mondo di 12 casi di gravi patologie infiammatorie del cervello, tra cui l'encefalite e la meningoencefalite.

I pazienti potrebbero essere a rischio dall'inizio del trattamento e per diversi mesi dall'interruzione del trattamento. Il PRAC ha confermato che il medicinale presenta un rischio di reazioni immunitarie gravi e potenzialmente fatali che colpiscono cervello, fegato ed altri organi ed ha confermato le precedenti conclusioni secondo cui per i pazienti con sclerosi multipla i rischi di Zinbryta superano i suoi benefici. Gli operatori sanitari dovranno continuare a monitorare i pazienti in linea con le raccomandazioni emesse nel Marzo 2018:

- I pazienti che hanno interrotto la terapia con Zinbryta devono essere monitorati almeno una volta al mese o più frequentemente come richiesto dalla loro condizione clinica fino a sei mesi dopo l'ultima dose di Zinbryta.
- Informare i pazienti di comunicare immediatamente i sintomi di danno epatico come febbre prolungata, forte mal di testa, stanchezza, ittero, nausea vomito, reazioni che possono verificarsi fino a sei mesi dopo l'interruzione della terapia.
- Possono verificarsi altri disturbi immuno-mediati, come discrasie ematiche, tiroidite o glomerulonefrite.

Comunicato EMA su Zinbryta del 18/05/2018
http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Zinbryta_18.05.2018.pdf
 Nota Informativa AIFA su Zinbryta del 12/03/2018
http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Zinbryta_DHPC_ITA_12-03-2018.pdf

Comunicato EMA su Zinbryta del 07/03/2018
http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/ZinbrytaIT_EMA.pdf

GENTILE DOTTORE,

SI COGLIE L'OCCASIONE PER RICORDARE L'IMPORTANZA DELLA SEGNALAZIONE DELLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE AI FARMACI, QUALE STRUMENTO INDISPENSABILE PER CONFERMARE UN RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO FAVOREVOLE NELLE LORO REALI CONDIZIONI D'IMPIEGO E DELLE INFORMAZIONI FORNITE AL FINE DI TUTELARE LA SALUTE PUBBLICA.

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.

SITI CONSIGLIATI: <http://www.asl.fr.it/farmacovigilanza> - <http://192.168.0.25/farmacovigilanza>

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