

U.O. FARMACIA OSPEDALIERA  
Centro di Farmacovigilanza

FARMACOVIGILANZA  
Comunicato Sicurezza Farmaci – Giugno 2018



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

In questo numero:

- [Nota Informativa Importante sui contraccettivi ormonali combinanti \(CC\)](#): L'Agenzia Italiana del Farmaco intende dare adeguata rilevanza ai documenti già disponibili su benefici e rischi dei contraccettivi ormonali combinati (COC) allo scopo di fornire agli operatori sanitari e alle donne che utilizzano questi medicinali strumenti e informazioni utili, per prevenire e gestire il rischio di coaguli di sangue.
- [Nota Informativa Importante su Cetrotide \(cetorelix acetato\)](#): rischio di estrazione completa dello stantuffo con l'uso della nuova siringa, nella fase di aspirazione del medicinale ricostituito, con conseguente perdita di sterilità.
- [Nota Informativa Importante su darunavir e cobicistat](#): AIFA rende disponibili informazioni sull'aumento del rischio di insuccesso del trattamento e aumento del rischio di trasmissione da madre a figlio dell'infezione da HIV a causa dei bassi valori di esposizione di darunavir e cobicistat durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza.
- [Nota Informativa Importante su contraccettivi intrauterini](#): I risultati dello studio europeo di sorveglianza attiva sui dispositivi intrauterini EURAS-IUD (European Active Surveillance Study for Intrauterine Devices) hanno dimostrato che i benefici della Intra Uterine Contraception (IUC) continuano a superare i rischi per la maggior parte delle donne, incluse quelle che stanno allattando o che hanno partorito di recente.
- [Nota Informativa Importante su dolutegravir](#): nuove importanti informazioni su casi di difetti del tubo neurale osservati in bambini nati da donne che, al momento del concepimento, erano in trattamento con dolutegravir come parte della terapia antiretrovirale di combinazione durante uno studio condotto in Botswana, (studio Tsepamo).
- [Nota Informativa Importante sul medicinale Vectibix](#): importanti informazioni in seguito a segnalazioni relative a un problema al tappo di gomma e alla capsula di metallo dei flaconcini di alcuni lotti del medicinale Vectibix.
- [Nota Informativa Importante sul vaccino Diftetall](#): riscontrata la presenza di lattice di gomma naturale (NRL) nel copriago delle siringhe preriempite con ago fisso del vaccino Diftetall. La relativa avvertenza non risulta però nel materiale informativo attualmente in uso.

**U.O. FARMACIA OSPEDALIERA**  
Centro di Farmacovigilanza

- **Comunicazione EMA su Esmya (ulipristal acetato):** L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha raccomandato che diverse misure debbano essere messe in atto per minimizzare il rischio di rari ma gravi danni epatici con Esmya. Una volta implementate le nuove misure, alcune donne possono ricominciare il trattamento con Esmya.
- **Comunicazione EMA su medicinali contenenti metamizolo:** avviata una revisione dei medicinali contenenti l'antidolorifico metamizolo, che viene utilizzato in diversi Stati membri dell'UE per il trattamento del dolore severo e della febbre che non possono essere controllati con altri trattamenti.
- **Comunicazione EMA sull'uso di Keytruda e Tecentriq nel cancro della vescica:** I dati preliminari di due studi clinici mostrano una ridotta sopravvivenza con Keytruda (pembrolizumab) e Tecentriq (atezolizumab) quando usati come trattamenti di prima linea nel cancro uroteliale in pazienti con bassi livelli di PD-L1.

**Nota Informativa Importante sui contraccettivi ormonali combinanti (COC)** del 26 Giugno 2018

L'Agenzia Italiana del Farmaco intende dare adeguata rilevanza ai documenti già disponibili su benefici e rischi dei contraccettivi ormonali combinati (COC) allo scopo di fornire agli operatori sanitari e alle donne che utilizzano questi medicinali strumenti e informazioni utili, per prevenire e gestire il rischio di coaguli di sangue.

Nel 2014 l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha condotto una rivalutazione dei benefici e dei rischi dei COC, in particolare, del rischio di formazione di coaguli di sangue associato al loro uso. Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha poi concluso che i benefici dei COC continuano a superare i rischi e che il rischio di tromboembolismo venoso associato all'uso di tutti i COC è basso.

Data l'importanza dell'argomento, l'AIFA ritiene opportuno fornire nuovamente agli operatori sanitari e alle donne gli strumenti utili per la prescrizione e l'assunzione consapevole, oltre che per il riconoscimento e la gestione dei segni e dei sintomi di un eventuale coagulo di sangue.

Agli operatori sanitari sono rivolte la Nota Informativa Importante, già pubblicata nel 2014, relativa al rischio di tromboembolismo venoso (TEV o coaguli di sangue nelle vene) in associazione all'uso dei contraccettivi ormonali combinati (COC) e la lista di controllo per i prescrittori da utilizzare, insieme al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, durante ogni consulto relativo ai COC.

Per le donne sono disponibili un documento di domande e risposte (COC – per saperne di più), una carta e una scheda informativa.

**Nota Informativa Importante su Cetrotide (cetorelix acetato)** del 22 Giugno 2018

Cetrotide è indicato per la prevenzione dell'ovulazione prematura in pazienti sottoposte a stimolazione ovarica controllata seguita da prelievo degli ovociti e da tecniche di riproduzione assistita.

Quando si utilizza Cetrotide con la siringa recentemente introdotta (Becton Dickinson Hypak), nel momento in cui si aspira il medicinale ricostituito, c'è il rischio di estrarre completamente lo stantuffo con il tappo in gomma adesivo. Se questo accade, la sterilità del medicinale è compromessa e, pertanto, la dose deve essere gettata via. Gli Operatori Sanitari devono avvisare

## U.O. FARMACIA OSPEDALIERA Centro di Farmacovigilanza

le pazienti che quando il medicinale dal flaconcino viene aspirato nella siringa, lo stantuffo deve essere tirato lentamente e con attenzione e che se viene estratto completamente lo stantuffo con il tappo in gomma, deve essere gettata via la dose, in quanto la sterilità del medicinale è compromessa. Qualora dovesse accadere quanto indicato, le pazienti devono contattare, il prima possibile, il proprio medico o farmacista e chiedere la sostituzione della dose di farmaco. Gli stampati del medicinale saranno aggiornati il prima possibile con le istruzioni su come evitare l'estrazione completa dello stantuffo quando si utilizzano le nuove siringhe Becton Dickinson Hypak.

### [Nota Informativa Importante su darunavir e cobicistat](#) del 22 Giugno 2018

L'associazione darunavir/cobicistat è indicata in associazione con altri farmaci antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana-1 (HIV-1) in adulti di almeno 18 anni di età.

La terapia con darunavir/cobicistat non deve essere iniziata durante la gravidanza. Le donne che rimangono in stato di gravidanza durante la terapia con darunavir/cobicistat devono passare a un regime antiretrovirale alternativo come ad esempio darunavir/ritonavir, in quanto i dati di farmacocinetica hanno mostrato valori di bassa esposizione a darunavir e cobicistat durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. **Una bassa esposizione a darunavir può essere associata a un aumentato rischio di fallimento del trattamento e a un aumentato rischio di trasmissione da madre a figlio dell'infezione da HIV.**

### [Nota Informativa Importante su contraccettivi intrauterini](#) del 20 Giugno 2018

La contraccezione intrauterina (IUC) include i dispositivi intrauterini in rame (IUD) ed il sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel (LNG-IUS). La IUC viene usata per la contraccezione a lungo termine. Alcuni LNG-IUS sono autorizzati inoltre per altre condizioni ginecologiche che comprendono: sanguinamento mestruale abbondante, protezione dall'iperplasia endometriale durante la terapia ormonale sostitutiva con estrogeni. La perforazione uterina è una complicazione di molte procedure ginecologiche diagnostiche, terapeutiche e di altro genere, che prevedono l'inserimento degli IUC. La perforazione del corpo dell'utero o della cervice uterina si verifica più spesso durante l'inserimento della IUC, ma potrebbe anche non essere riconosciuta per qualche tempo dopo l'inserimento e ridurre l'efficacia della IUC. In tal caso, il sistema deve essere rimosso e talvolta potrebbe anche essere necessario un intervento chirurgico. A tale proposito sono stati pubblicati i risultati dello studio europeo di sorveglianza attiva sui dispositivi intrauterini EURAS - IUD (European Active Surveillance Study for Intrauterine Devices). **Lo studio EURAS-IUD ha dimostrato che la percentuale di perforazione intrauterina osservata con gli IUC era bassa e si è verificata approssimativamente in 1 caso su 1.000 inserimenti; i fattori di rischio più importanti di perforazione uterina sono stati l'allattamento al seno al momento dell'inserimento e l'inserimento del dispositivo nelle 36 settimane successive al parto, indipendentemente dal tipo di IUC inserito. La IUC ha un'elevata efficacia contraccettiva: lo studio ha riaffermato che i benefici della IUC**

## U.O. FARMACIA OSPEDALIERA Centro di Farmacovigilanza

**continuano a superare i rischi per la maggior parte delle donne, incluse quelle che stanno allattando o che hanno partorito di recente.**

Si invitano gli operatori ad informare le pazienti, prima dell'inserimento dello IUC, che la perforazione si verifica in circa 1 inserimento su 1.000 e che i sintomi includono: intenso dolore pelvico dopo l'inserimento (di intensità maggiore dei crampi mestruali), incapacità di verificare la presenza di fili, dolore o crescente sanguinamento dopo l'inserimento che continua per più di qualche settimana, improvvisi cambiamenti delle caratteristiche delle mestruazioni, dolore durante i rapporti sessuali.

Bisogna fornire alle pazienti spiegazioni su come deve essere effettuato il controllo dei fili e che se non riescono a verificarne la presenza, specialmente se presentano un forte dolore, devono sottoporsi ad un check-up. Si ricorda che una parziale perforazione può essersi verificata anche se i fili sono ancora visibili; ciò va considerato se è presente dolore intenso dopo l'inserimento ed in tal caso eseguire un'ecografia di controllo.

### [Nota Informativa Importante su dolutegravir](#) del 7 giugno 2018

Dolutegravir è indicato in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini con più di 6 anni di età con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV).

In uno studio di sorveglianza, attualmente in corso, sugli esiti alla nascita, condotto in Botswana, (studio Tsepamo), sono stati segnalati 4 casi di difetti del tubo neurale (neural tube defects – NTD) su 426 bambini nati da donne che, al momento del concepimento, erano in trattamento con dolutegravir come parte della terapia antiretrovirale di combinazione.

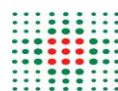
Ciò rappresenta un'incidenza di circa lo 0,9% rispetto ad una incidenza attesa di circa lo 0,1% nei bambini nati da donne che assumevano altri medicinali antiretrovirali al momento del concepimento.

Mentre è in corso la valutazione di questo segnale di sicurezza, si raccomandano le seguenti misure: **nelle donne potenzialmente fertili (women of child bearing potential – WOCBP) deve essere eseguito un test di gravidanza e deve essere esclusa la gravidanza prima di iniziare il trattamento e le WOCBP che stanno assumendo dolutegravir devono usare un metodo contraccettivo efficace durante tutto il trattamento; alle WOCBP che stanno attivamente cercando di restare incinte, si raccomanda di evitare l'uso di dolutegravir.**

**Nel caso in cui una donna rimanga incinta mentre assume dolutegravir e la gravidanza sia confermata nel primo trimestre, si raccomanda di passare ad un trattamento alternativo a meno che non sia disponibile un'opzione terapeutica adeguata.**

### [Nota Informativa Importante sul medicinale Vectibix](#) del 4 Giugno 2018

Vectibix (panitumumab) è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con cancro coloretale metastatico (mCRC) RAS wild-type. **Amgen ha ricevuto una serie di reclami relativi al tappo di gomma e alla capsula di metallo aggirata di flaconcini di Vectibix che si staccano in seguito alla**



## U.O. FARMACIA OSPEDALIERA Centro di Farmacovigilanza

**rimozione della capsula protettiva.** I test di integrità della chiusura del contenitore del flaconcino (CCI) hanno mostrato che se il problema della capsula del flaconcino si presenta, l'integrità della chiusura del contenitore del flaconcino è mantenuta. Una valutazione sulla sicurezza per determinare i rischi per i pazienti non ha identificato nessun problema di sicurezza.

**Medici, clinici e farmacisti ospedalieri devono controllare i flaconcini di Vectibix con i numeri di lotto riportati nella nota informativa per verificare se le guarnizioni metalliche sono allentate o se il tappo di gomma e la capsula sono fissati ad un angolo.**

Non utilizzare Vectibix se il flaconcino è difettoso o se il tappo di gomma si stacca quando si rimuove la capsula protettiva.

[Nota Informativa Importante sul vaccino Diftetall](#) del 01 Giugno 2018

**Astro-Pharma GmbH ha riscontrato che il materiale informativo attualmente in uso per il vaccino DIFTETALL non segnala la presenza di lattice di gomma naturale (NRL) nel copriago usato per proteggere l'ago fisso, nella specifica presentazione di siringhe preriempite con ago fisso.**

Successivamente alle valutazioni mediche di sicurezza e di beneficio/rischio, si è concluso che, poiché il copriago non è in contatto diretto con il prodotto, il rischio di esposizione al lattice presente nel copriago è molto basso.

Il rischio potenziale per i pazienti e gli Operatori Sanitari, associato alla presenza di NRL nel copriago, viene ritenuto minimo per la popolazione in generale e limitato solo agli individui sensibili al lattice.

[Comunicazione EMA su Esmya \(ulipristal acetato\)](#) del 01 Giugno 2018

Esmya è usato per il trattamento dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini. Il medicinale ha dimostrato essere efficace nel ridurre il sanguinamento e l'anemia associati a tale condizione, così come le dimensioni dei fibromi.

**L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha raccomandato che diverse misure debbano essere messe in atto per minimizzare il rischio di rari ma gravi danni epatici con Esmya (ulipristal acetato). Una volta implementate le nuove misure alcune donne possono ricominciare il trattamento con Esmya.**

La revisione di Esmya è stata effettuata dal comitato per la valutazione dei rischi di farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) in seguito a segnalazioni di gravi danni epatici, tra cui insufficienza epatica che ha portato al trapianto. **Il PRAC ha concluso che Esmya potrebbe aver contribuito allo sviluppo di alcuni casi di grave danno epatico. Il PRAC ha pertanto raccomandato di limitare l'uso del medicinale. Ha raccomandato anche di condurre degli studi per determinare gli effetti di Esmya sul fegato e se le nuove misure siano efficaci nel minimizzare i rischi.**

Le raccomandazioni del PRAC sono state ora approvate dal comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA e saranno inviate alla Commissione Europea per una decisione legale definitiva. **Successive comunicazioni scritte saranno inviate per informare delle nuove condizioni d'uso, che diventeranno applicabili dopo l'emissione della decisione da parte della Commissione.**



**U.O. FARMACIA OSPEDALIERA**  
Centro di Farmacovigilanza

**[Comunicazione EMA su medicinali contenenti metamizolo](#)** del 01 Giugno 2018

Il metamizolo (noto anche come dipirone) è un analgesico utilizzato nel dolore severo e anche negli stati febbrili e spasmi muscolari. È stato usato per molti decenni nell'UE per via orale, come supposte o per iniezione, per trattare il dolore severo e la febbre che non possono essere controllati con altri trattamenti.

**L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha avviato una revisione dei medicinali contenenti l'antidolorifico metamizolo su richiesta dell'Agenzia polacca dei medicinali a causa delle differenze sostanziali tra gli Stati membri nelle dosi massime giornaliere raccomandate del medicinale e nelle controindicazioni relative al suo uso durante la gravidanza o nelle donne che allattano al seno.**

Il Comitato per i medicinali ad uso Umano (CHMP) dell'EMA valuterà pertanto le prove disponibili e formulerà raccomandazioni in merito ad un'eventuale modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti metamizolo in tutta l'UE.

**[Comunicazione EMA sull'uso di Keytruda e Tecentriq nel cancro della vescica](#)** del 1 Giugno 2018

Keytruda (pembrolizumab) e Tecentriq (atezolizumab) sono farmaci immunoterapici impiegati nel trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico negli adulti.

**I dati preliminari di due studi clinici mostrano una ridotta sopravvivenza con Keytruda e Tecentriq quando usati come trattamenti di prima linea nel cancro uroteliale in pazienti con bassi livelli di PD-L1. I dati indicano che Keytruda e Tecentriq possono non funzionare bene come i farmaci chemioterapici in questo gruppo di pazienti.**

Di conseguenza, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha raccomandato di limitare l'uso di questi medicinali quando indicati come trattamenti di prima linea nel cancro uroteliale e di utilizzarli solo per il trattamento di prima linea del cancro uroteliale in pazienti con alti livelli di PD-L1.

---

**[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-

**U.O. FARMACIA OSPEDALIERA**  
Centro di Farmacovigilanza

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 inoltramento.

Le segnalazioni vanno inviate al Responsabile di Farmacovigilanza delle Aziende sanitarie di appartenenza agli indirizzi sottoriportati.

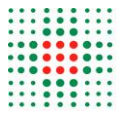
E' inoltre possibile effettuare la **segnalazione online** utilizzando il portale web di AIFA [www.vigifarmaco.it](http://www.vigifarmaco.it)

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".

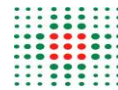
Al termine della compilazione l'utente dovrà selezionare l'Azienda sanitaria di appartenenza per poter inviare la segnalazione al Responsabile di Farmacovigilanza della propria Azienda.



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI FERRARA  
- EX LABORE FRUCTUS -



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

**U.O. FARMACIA OSPEDALIERA**  
Centro di Farmacovigilanza

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)