

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE  
Coordinamento di Farmacovigilanza

## FARMACOVIGILANZA

Comunicato Sicurezza Farmaci – Luglio 2015



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

#### In questo numero:

- **Contraccettivi intrauterini:** importanti aggiornamenti su un ampio studio prospettico comparativo, di coorte, non interventistico, sulla contraccezione intrauterina (IUC), in cui sono stati utilizzati dispositivi intrauterini al rame ed il sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel (LNG-IUS);
- **Ginetantum:** informativa AIFA sul suo corretto utilizzo;
- Impianto periosseo **InductOs:** l'EMA avvia la revisione a seguito di non conformità rilevate durante l'ispezione di un sito di produzione di un componente del medicinale;
- Medicinali contenenti **diclofenac** ad uso orale senza obbligo di ricetta: nuove informazioni sulle modalità di utilizzo per minimizzare il rischio cardiovascolare;
- **PROLIA (denosumab):** implementazione di una scheda promemoria paziente come misura aggiuntiva di minimizzazione del rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella;
- EMA approfondisce il profilo di sicurezza dei **vaccini per papillomavirus umano (HPV)**;
- Nuove e importanti informazioni di sicurezza sul rischio di chetoacidosi diabetica durante il trattamento con inibitori SGLT2: **INVOKANA (canagliflozin)**, **VOKANAMET (canagliflozin/metformina)**, **FORXIGA (dapagliflozin)**, **XIGDUO (dapagliflozin/metformina)**, **JARDIANCE (empagliflozin)**.

## DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Coordinamento di Farmacovigilanza

[Nota Informativa Importante su Contraccettivi intrauterini](#) del 31 luglio 2015.

La contraccezione intrauterina (IUC) comprende i dispositivi intrauterini al rame (IUD) ed il sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel (LNG-IUS). Lo IUC viene usato per la contraccezione a lungo termine. Alcuni LNG-IUS sono registrati anche per altre condizioni ginecologiche che comprendono sanguinamento mestruale abbondante e 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 o del collo dell'utero si verifica più spesso durante l'inserimento dello IUC. In tal caso, il sistema deve essere rimosso e talvolta potrebbe anche essere necessario un intervento chirurgico.

Bayer ed Actavis in accordo con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) desiderano fornire un **aggiornamento in merito ai risultati dell' "European Active Surveillance Study for Intrauterine Devices" (EURAS-IUD) (Studio europeo di sorveglianza attiva sui dispositivi intrauterini).** Si tratta di un ampio studio prospettico comparativo, di coorte, non interventistico, sulla contraccezione intrauterina (IUC), in cui sono stati utilizzati dispositivi intrauterini al rame ed il sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel (LNG-IUS).

Lo Studio EURAS-IUD ha dimostrato che:

- la percentuale osservata di perforazione intrauterina con gli IUC era scarsa e si è verificata approssimativamente in 1 caso su 1000 inserimenti;
- i **fattori di rischio più importanti di perforazione intrauterina** sono stati **l'allattamento al seno al momento dell'inserimento e l'inserimento del dispositivo nelle 36 settimane dopo il parto**, indipendentemente dal tipo di IUC inserito.
- **lo IUC ha un'elevata efficacia contraccettiva: lo studio ha riaffermato che i benefici dello IUC continuano a superare i rischi per la maggior parte delle donne, comprese quelle che stanno allattando al seno o che hanno partorito di recente.**

Si raccomanda di consigliare alle donne che stanno prendendo in considerazione l'utilizzo di una contraccezione a lungo termine di valutare tutte le opzioni disponibili (inclusi LNG-IUS e gli IUD). **Esse devono essere informate sui benefici e sui rischi associati ai vari tipi di trattamenti, nonché sui possibili segni e sintomi di perforazione, come riportato sul Foglio Illustrativo.** Si raccomanda quindi di informare l'utilizzatrice prima dell'inserimento di LNG-IUS e IUD che la perforazione si verifica in circa 1 caso su 1000 e che i sintomi comprendono:

- intenso dolore pelvico dopo l'inserimento (di intensità maggiore dei crampi metruali)
- incapacità di verificare la presenza dei 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

## DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Coordinamento di Farmacovigilanza

È necessario inoltre spiegare alle utilizzatrici come deve essere effettuato il controllo dei fili e che se non riescono a verificarne la presenza, specialmente se avvertono un forte dolore, devono sottoporsi ad un check-up. Può essersi verificata una parziale perforazione anche se i fili sono ancora visibili; ciò va considerato se si avverte ancora dolore intenso dopo l'inserimento ed in tal caso eseguire un'ecografia di controllo.

### [Nota informativa AIFA su Ginetantum](#) del 31 luglio 2015

La benzidamina, principio attivo di Ginetantum®, è un antinfiammatorio non steroideo con proprietà analgesiche e antiessudative. Nell'impiego topico manifesta anche attività antisettica e anestetica di superficie. Ginetantum® è indicato per il trattamento di vulvovaginiti di qualsiasi origine e natura, caratterizzate da piccole perdite vaginali, prurito, irritazione, bruciore e dolore vulvare, igiene intima durante il puerperio. Nel gennaio 2010 l'AIFA è stata informata dai CAV di Milano e Pavia sul ricevimento di **numerose segnalazioni di reazioni avverse dovute a errore di assunzione del Tantum Rosa® (ora Ginetantum®, uso orale anziché topico)**, in concomitanza del passaggio del medicinale da SOP a OTC. Le reazioni avverse insorte hanno interessato principalmente il sistema gastrointestinale (bruciore epigastrico, irritazione della gola, pirosi gastrica, nausea, ecc), e in alcuni casi il SNC (allucinazione, agitazione, confusione, instabilità). In seguito a tale problematica l'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) ha attivato delle misure di minimizzazione del rischio, e una recente revisione dei casi inseriti in Rete Nazionale di Farmacovigilanza ha dimostrato l'efficacia di queste misure.

**L'AIFA invita ora ad avere una maggiore attenzione sulla corretta modalità di assunzione del medicinale Ginetantum® bustine.** I professionisti sanitari sono tenuti a **istruire i pazienti sulla corretta via di somministrazione da utilizzare per l'assunzione di questo medicinale.** Ginetantum® è in commercio sotto forma di **bustine di granulato da 500 mg, soluzione vaginale allo 0,1% e soluzione lavanda vaginale.** **Ginetantum® bustine è destinato all'utilizzo cutaneo per i genitali esterni, e non deve essere assunto per via orale.** Sebbene i casi di ingestione siano estremamente diminuiti si ritiene necessario richiamare l'attenzione degli operatori sanitari, in particolare i farmacisti, sulla necessità di informare i pazienti relativamente al corretto uso delle bustine nel momento della dispensazione.

### [Comunicazione EMA su InductOs](#) del 24 luglio 2015.

InductOs è un kit per impianto contenente una polvere, un solvente e una spugna di collagene (o matrice). Il principio attivo è diboterminalfa, una proteina che agisce sulla struttura ossea e aiuta la formazione di nuovo tessuto osseo. Il nuovo tessuto osseo cresce nella spugna, che viene gradualmente degradata dall'organismo.

InductOs è stato autorizzato con procedura centralizzata nell'UE nel settembre 2002. L'EMA ha avviato una revisione di InductOs in seguito ad una ispezione da parte delle autorità olandesi e spagnole, le quali hanno individuato delle non conformità in merito ai requisiti di produzione nel

## DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Coordinamento di Farmacovigilanza

sito di fabbricazione di uno dei componenti di InductOs (spugna assorbibile). **Gli ispettori hanno rilevato la presenza di misure non adeguate per evitare la contaminazione da particelle delle spugne.** Per tale motivo hanno chiesto di bloccare l'importazione dei prodotti nell'Unione Europea (UE). **Non esiste attualmente alcuna indicazione di rischio per i pazienti che sia correlabile ai problemi riscontrati con l'ispezione . Gli operatori sanitari che utilizzano InductOs devono continuare a seguire le istruzioni riportate negli stampati del medicinale.** Durante la revisione di InductOs, le scorte di tale medicinale potrebbero scarseggiare nella UE. Il Comitato EMA per i Prodotti Medicinali per Uso Umano valuterà l'impatto dei risultati delle ispezioni sui benefici e i rischi complessivi del prodotto ed emetterà una raccomandazione su eventuali cambiamenti che si rendano necessari apportare all'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale.

**[Nota Informativa Importante su Diclofenac](#)** del 24 luglio 2015.

Diclofenac sodico è una molecola non steroidea con spiccate proprietà antireumatiche, antinfiammatorie, analgesiche ed antipiretiche. L'inibizione della biosintesi delle prostaglandine, dimostrata sperimentalmente, viene considerata fondamentale per il suo meccanismo d'azione. Le prostaglandine giocano un ruolo importante nello scatenare infiammazione, dolore e febbre.

L'AIFA desidera diffondere nuove informazioni sulle modalità di utilizzo dei medicinali contenenti diclofenac ad uso orale senza obbligo di ricetta.

**Tale Nota Informativa Importante fa seguito alle conclusioni della Commissione Europea del 25 settembre 2013, sul rischio cardiovascolare associato alla somministrazione di diclofenac.**

Considerata la difficoltà di stabilire una chiara dose limite oltre la quale i rischi aumentano in modo significativo, **il Comitato per la valutazione del rischio in Farmacovigilanza (PRAC) ha concluso che non è possibile escludere il rischio trombotico cardiovascolare, tra tutte le dosi di diclofenac, soprattutto nei pazienti con co-morbilità preesistenti.**

Per tale motivo è opportuno quindi intraprendere le seguenti misure di minimizzazione del rischio:

- **Eliminazione dell'indicazione "coadiuvante nella terapia dell'influenza e degli stati febbrili"**
- **Controindicazione dell'uso in bambini al di sotto dei 14 anni**
- Limitazione della **dose massima giornaliera a 75 mg**
- Limitazione della **durata massima della terapia da 5 a 3 giorni**

**L'AIFA invita gli operatori sanitari ad informare i pazienti sulle nuove limitazioni d'uso che devono essere immediatamente attuate per i medicinali contenenti diclofenac ad uso orale senza obbligo di ricetta. Inoltre invita a sensibilizzare i pazienti sull'importanza dell'uso appropriato di tali medicinali e sugli eventuali rischi cardiovascolari e gastrointestinali ad essi associati.**

**DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE**  
**Coordinamento di Farmacovigilanza**

**[Scheda Promemoria Paziente su denosumab \(Prolia\)](#)** del 17 luglio 2015.

Denosumab (Prolia) è un anticorpo monoclonale umano di tipo IgG2 prodotto in una linea cellulare di mammifero (CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante. Denosumab è diretto contro il RANKL, al quale si lega con elevata affinità e specificità, prevenendo l'attivazione del suo recettore RANK, presente sulla superficie degli osteoclasti e dei loro precursori. Il blocco dell'interazione tra RANKL e RANK inibisce la formazione, la funzionalità e la sopravvivenza degli osteoclasti, riducendo in tal modo il riassorbimento osseo, sia a livello corticale che trabecolare. Prolia è indicato nel trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa e in uomini ad aumentato rischio di fratture. Nelle donne in post-menopausa, Prolia riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore. Inoltre è indicato nel trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa in uomini con cancro alla prostata ad aumentato rischio di fratture. Negli uomini con cancro alla prostata in trattamento con terapia ormonale ablativa, Prolia riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali. **Tra gli effetti collaterali si vuole richiamare l'attenzione sul possibile sviluppo di osteonecrosi della mandibola/mascella** (grave degenerazione del tessuto osseo della mandibola/mascella), effetto collaterale riportato raramente (può verificarsi fino ad 1 soggetto su 1.000) nei pazienti che stanno assumendo Prolia per l'osteoporosi. L'osteonecrosi della mandibola/mascella può verificarsi anche dopo l'interruzione del trattamento. È importante pertanto cercare di prevenire lo sviluppo di tale condizione patologica in quanto causa dolore e può essere difficile da trattare. Al fine di ridurre il rischio di sviluppare osteonecrosi della mandibola/mascella, si raccomandano alcune precauzioni: prima di iniziare il trattamento è necessario chiedere al paziente di sottoporsi a visita odontoiatrica se è stata/o precedentemente trattata/o con un altro medicinale a base di bisfosfonati, se sta assumendo medicinali chiamati corticosteroidi (come il prednisolone o desametasone), se è un fumatore, se ha un cancro, se non ha avuto un controllo odontoiatrico per un lungo periodo di tempo, se ha disturbi alla bocca o ai denti. Durante il trattamento il paziente deve mantenere una buona igiene orale e sottoporsi a periodici controlli odontoiatrici. Se il paziente porta protesi è necessario assicurarsi che queste vengano inserite correttamente. Se ha in corso un trattamento odontoiatrico o ha in previsione di sottoporsi a chirurgia dentale (ad esempio estrazioni dentarie), è necessario che il paziente informi il medico del trattamento dentale e informi il dentista che è in trattamento con Prolia. Il paziente deve essere istruito in modo tale che informi immediatamente il medico e il dentista se nota la comparsa di problemi alla bocca come dondolamento dei denti, dolore o gonfiore, o la mancata guarigione di piaghe della bocca o presenza di secrezioni, in quanto questi potrebbero essere segni di osteonecrosi della mandibola/mascella.

**[Comunicazione EMA sui vaccini per papillomavirus umano \(HPV\)](#)** del 13 luglio 2015.

I vaccini HPV sono disponibili nell'Unione Europea con i nomi Gardasil/Silgard, Gardasil 9, e Cervarix. Gardasil è autorizzato da settembre 2006, ed è approvato sia nei maschi che nelle femmine per prevenire formazioni precancerose e cancro nella cervice e nell'ano e condilomi

## DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Coordinamento di Farmacovigilanza

genitali. Protegge da 4 tipi di HPV (tipi 6, 11, 16 e 18). Gardasil 9 (approvato a giugno 2015) è usato in maniera simile ma protegge da 9 tipi del virus (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58). Cervarix è autorizzato da settembre 2007 per l'uso in donne e ragazze per proteggere da lesioni precancerose e cancro della cervice e dell'area genitale. E' attivo contro i tipi 16 e 18 del virus. Questi vaccini sono stati usati in circa 72 milioni di persone nel mondo ed è atteso che il loro uso prevenga molti casi di cancro cervicale (cancro del collo dell'utero) e vari altri tipi di cancro e condizioni causate da HPV. Il cancro cervicale è la 4° causa più comune nel mondo di morte per cancro nelle donne, con decine di migliaia di morti in Europa ogni anno, nonostante l'esistenza di programmi di screening per individuare il cancro precocemente. **L'Agenzia Europea dei Medicinali ha avviato una revisione dei vaccini HPV per chiarire ulteriormente gli aspetti del loro profilo di sicurezza. La revisione non mette in discussione che i benefici dei vaccini HPV superino i rischi.** La revisione dei vaccini HPV è stata intrapresa dalla Commissione Europea su richiesta della Danimarca, in base dell'articolo 20 del regolamento 726/2004. La revisione sarà condotta dal PRAC che produrrà una serie di raccomandazioni. **La revisione considererà i dati disponibili con particolare attenzione alle rare segnalazioni di due condizioni: sindrome da dolore regionale complesso (CRPS, una condizione di dolore cronico agli arti) e sindrome da tachicardia posturale ortostatica (POTS, una condizione in cui la frequenza cardiaca aumenta in maniera anomala dopo che ci si siede o ci si alza, causando sintomi come vertigini e svenimento, oltre a mal di testa, dolore al torace e debolezza).** **Segnalazioni di queste condizioni in giovani donne che hanno ricevuto un vaccino HPV sono state già precedentemente esaminate durante il monitoraggio di routine di sicurezza dal PRAC, ma non è stata stabilita una relazione causale tra esse ed i vaccini.** Entrambe le condizioni possono verificarsi in individui non vaccinati ed è considerato importante analizzare ulteriormente se il numero dei casi riportato con vaccini HPV è maggiore di quanto atteso. Basandosi su questa revisione il Comitato deciderà se raccomandare delle modifiche alle informazioni del prodotto per informare meglio i pazienti ed i medici. Mentre la revisione è in corso non ci saranno modifiche nelle raccomandazioni per l'uso del vaccino.

**[Nota Informativa Importante su inibitori SGLT2](#)** del 9 luglio 2015.

Canagliflozin, dapagliflozin e empagliflozin sono medicinali noti come inibitori del SGLT2 (co-transportore della proteina di trasporto selettivo del sodio-glucosio, sottotipo 2), usati nel trattamento del diabete di tipo 2. Gli inibitori del co-transportatore sodio-glucosio di tipo 2 bloccano una proteina nei reni chiamata SGLT2, che riassorbe glucosio dalle urine nel sangue quando il sangue viene filtrato nei reni. Bloccando l'azione del SGLT2, questi farmaci determinano una maggiore escrezione di glucosio attraverso l'urina, riducendo così i livelli di glucosio nel sangue. La chetoacidosi diabetica è una condizione grave che solitamente si sviluppa in pazienti con diabete di tipo 1 quando i livelli di insulina sono troppo bassi. Tale condizione patologica si verifica quando l'organismo non è in grado di utilizzare il glucosio nel sangue, a causa di livelli di insulina troppo bassi. L'organismo, in questa condizione, degrada invece i grassi come fonte

## DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Coordinamento di Farmacovigilanza

alternativa di energia e provoca un eccesso di chetoni come sottoprodotto. L'EMA continua a monitorare il rischio di chetoacidosi diabetica dal momento che **sono stati riportati casi gravi di chetoacidosi diabetica, a volte con pericolo di vita, in pazienti in trattamento con inibitori SGLT2 per il diabete di tipo 2. In un certo numero di queste segnalazioni, la condizione clinica si è presentata in maniera atipica solo con un moderato aumento dei livelli ematici di glucosio.** Il manifestarsi della chetoacidosi diabetica in maniera così atipica, in pazienti con diabete, potrebbe ritardare la diagnosi ed il trattamento. I pazienti in trattamento con inibitori SGLT2 devono quindi sottoporsi a test che consentano di rilevare la presenza di chetoni nel momento in cui presentano sintomi di acidosi al fine di evitare un ritardo nella diagnosi e nella gestione del paziente. Casi di chetoacidosi diabetica sono stati riportati anche in pazienti con diabete di tipo 1 ai quali erano stati somministrati inibitori SGLT2 off-label (si ricorda ai prescrittori che il diabete di tipo 1 non è un'indicazione approvata per questa classe di farmaci). **I medici prescrittori devono informare i pazienti riguardo ai segni e sintomi di acidosi metabolica. Nel caso in cui si sospetti una chetoacidosi, il trattamento con inibitori SGLT2 deve essere interrotto.**

---

### **Segnali di Farmacovigilanza AIFA primo semestre 2013**

Nella [sezione](#) dedicata alla sicurezza dei farmaci del sito dell'AIFA, sono stati pubblicati i segnali di farmacovigilanza relativi al primo semestre dell'anno 2013.

### **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 (Regolamento 1235/2010/EU) è stata **aggiornata la definizione di reazione avversa a farmaco**, quale **effetto nocivo e non voluto conseguente a:**

- **uso di un medicinale conformemente alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio;**

## DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Coordinamento di Farmacovigilanza

- errori terapeutici;
- usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- sovradosaggio;
- uso improprio;
- abuso del medicinale;
- esposizione per motivi professionali.

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.

Cordialmente,

Dott.ssa Rossella CARLETTI  
Responsabile di Farmacovigilanza

Coordinamento di Farmacovigilanza	
Azienda Ospedaliero-Universitaria Tel: 0532/237605 <a href="mailto:farmacovigilanza@ospfe.it">farmacovigilanza@ospfe.it</a>	Azienda USL Tel: 0532/235948 <a href="mailto:farmacovigilanza@ausl.fe.it">farmacovigilanza@ausl.fe.it</a>