

DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE
Centro di Farmacovigilanza

FARMACOVIGILANZA

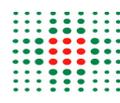
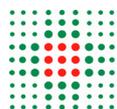
Comunicato Sicurezza Farmaci – Marzo 2017



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

In questo numero:

- **Keytruda**: modifica del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e del Foglietto Illustrativo;
- **Sospensione medicinali con studi di bioequivalenza effettuati da Micro Therapeutic Research Lab**: EMA raccomanda la sospensione dei medicinali a causa di studi non attendibili condotti da Micro Therapeutic Research Lab;
- **Errore tipografico Foglietto Illustrativo Lantus 100 unità/ml**: errore tipografico del Foglietto Illustrativo Lantus 100 unità/ml soluzione iniettabile;
- **Nota Informativa Importante su Herceptin (trastuzumab)**: promemoria sull'importanza di aderire alle istruzioni relative al monitoraggio cardiaco durante la terapia con trastuzumab;
- **Comunicazione di sicurezza rivolta ai prescrittori di antitrombina III**: rischio di sanguinamento intracranico e di mortalità associato alla somministrazione di antitrombina III a neonati prematuri affetti da Sindrome da Distress Respiratorio Infantile (IRDS);
- **Comunicazione EMA su valproato**: l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha avviato una revisione relativa all'uso dei medicinali contenenti valproato nel trattamento di donne e ragazze in età fertile o in gravidanza;
- **Comunicazione EMA su docetaxel**: l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) sta investigando il medicinale anticancro docetaxel a seguito di casi di enterocolite neutropenica verificati in Francia;
- **Comunicazione EMA su gadolinio**: il PRAC dell'EMA ha raccomandato la sospensione delle AIC di quattro mezzi di contrasto lineari a base di gadolinio a seguito dell'evidenza che piccole quantità del gadolinio in essi contenuto si depositano nel cervello.



DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Centro di Farmacovigilanza

[Modifica del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e del Foglio Illustrativo di Keytruda](#) del 30 marzo 2017.

Keytruda, in monoterapia, è indicato nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) nei pazienti adulti, nel trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico negli adulti, nel trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico negli adulti che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico. I pazienti con tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK devono anche avere ricevuto una terapia mirata prima di ricevere Keytruda.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e il Foglio Illustrativo (FI) sono stati modificati.

Le modifiche riguardano i paragrafi : “4.4–Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”, “6.3–Periodo di validità” e “6.6–Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione”.

Si allega la comunicazione con le specifiche sulle modifiche apportate ai paragrafi.

[Comunicazione EMA su sospensione di medicinali a causa di studi non attendibili condotti da Micro Therapeutic Research Labs](#) del 27 marzo 2017.

Micro Therapeutic Research Labs è una organizzazione di ricerca che conduce le indagini analitiche e cliniche di studi di bioequivalenza, alcuni dei quali sono utilizzati a supporto delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali nell'Unione Europea (UE).

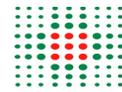
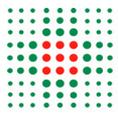
La revisione dei medicinali analizzati da Micro Therapeutic Research Labs è stata avviata a seguito delle ispezioni condotte per valutare la conformità alle norme di buona pratica clinica, da parte delle Autorità regolatorie austriache ed olandesi a febbraio 2016. **Le ispezioni hanno identificato diverse problematiche nei siti della Società, riguardanti distorsione dei dati dello studio, carenze nella documentazione e nella gestione dei dati.**

La revisione, condotta dal Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), ha concluso che i dati provenienti dagli studi condotti nei siti tra giugno 2012 e giugno 2016 non sono affidabili e non possono essere accettati come base per l’autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali in UE.

L’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha raccomandato la sospensione di alcuni medicinali autorizzati a livello nazionale, per i quali gli studi di bioequivalenza sono stati condotti da due siti della Micro Therapeutic Research Labs in India (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Micro_Therapeutic_Research_31/WC500224406.pdf).

D'altra parte dati alternativi a supporto sono già stati forniti per alcuni dei medicinali oggetto della revisione. Pertanto, il CHMP ha raccomandato che tali medicinali possono rimanere sul mercato (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/03/WC500224265.pdf).

Alcuni dei medicinali di cui è stata raccomandata la sospensione potrebbero essere di importanza essenziale (ad esempio per la mancanza di alternative disponibili) in alcuni Stati membri dell'Unione Europea. **Pertanto, le autorità nazionali possono, nell'interesse dei pazienti, rinviare**



DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Centro di Farmacovigilanza

temporaneamente la sospensione. La raccomandazione del CHMP relativa a questi medicinali sarà ora inviata alla Commissione Europea per una decisione giuridicamente vincolante valida in tutta l'UE.

[Errore tipografico nel testo del foglio illustrativo di alcuni lotti di LANTUS 100 unità/ml soluzione iniettabile in flaconcino \(AIC 035724121/E\)](#) del 27 marzo 2017.

L'Agenzia rende noto che l'Azienda Sanofi s.p.a. ha comunicato la presenza di un errore tipografico nel testo del foglio illustrativo di alcuni lotti del prodotto LANTUS 100 unità/ml soluzione iniettabile in flaconcino (AIC 035724121/E).

L'errore è presente nella sezione "IPERGLICEMIA E IPOGLICEMIA" e riguarda, in particolare, l'indicazione della quantità di zucchero che il paziente deve assumere in caso di ipoglicemia.

Nel foglio illustrativo dei lotti 2A5901 – A6990 – 1A6992 – A6992 – 1A6991 – A6991 – A6051 – A6065 – 1A6065 è infatti erroneamente riportato "1020 g" anziché "10-20 g".

Si conferma che la problematica non coinvolge altri lotti. Il foglio illustrativo corretto – al momento della dispensazione – verrà reso immediatamente disponibile attraverso il servizio FarmaStampati.

[Nota Informativa Importante su Herceptin \(trastuzumab\)](#) del 22 marzo 2017.

In base all'RCP di Herceptin (trastuzumab) attualmente approvato per l'UE, questo medicinale deve essere usato soltanto in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico o in fase iniziale e carcinoma gastrico metastatico i cui tumori presentano iperespressione o amplificazione del gene HER2 determinata da un test preciso e validato.

Sebbene con la terapia a base di trastuzumab non siano emersi nuovi segnali di rischio in materia di sicurezza cardiaca, i risultati delle indagini hanno dimostrato che l'aderenza al monitoraggio cardiaco può essere migliorata, al fine di ridurre la frequenza e la severità della disfunzione del ventricolo sinistro e della CHF (insufficienza cardiaca congestizia) nei pazienti trattati con trastuzumab.

Si evidenzia quindi l'importanza delle informazioni sul monitoraggio cardiaco connesso al trattamento con trastuzumab e sul relativo algoritmo terapeutico illustrate nel RCP di Herceptin (trastuzumab) per l'UE, al fine di garantire un'adeguata gestione della disfunzione del ventricolo sinistro e dell'insufficienza cardiaca congestizia (CHF).

[Comunicazione di sicurezza rivolta ai prescrittori di antitrombina III](#) del 20 marzo 2017.

L'antitrombina III è indicata per la profilassi e il trattamento delle complicanze tromboemboliche del deficit acquisito ed ereditario di antitrombina. L'Agenzia Italiana del Farmaco desidera richiamare l'attenzione sulla **necessità di attenersi alle raccomandazioni d'uso riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei medicinali a base di antitrombina III** – derivato dal plasma umano appartenente alla classe terapeutica "agenti antitrombotici", gruppo eparina.

L'antitrombina III non è autorizzata per l'uso in neonati prematuri affetti da sindrome di Distress Respiratorio Infantile (IRDS). I dati suggeriscono un aumento del rischio di sanguinamento



DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Centro di Farmacovigilanza

intracranico e di mortalità associato alla somministrazione di antitrombina III a neonati prematuri con IRDS. Inoltre non è stato dimostrato alcun effetto benefico somministrando l'antitrombina III a neonati prematuri con IRDS.

Pertanto, il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha raccomandato a tutti i titolari di AIC **l'aggiornamento del paragrafo 4.4 del RCP per aggiungere un'avvertenza sulle evidenze di effetti avversi gravi (emorragia intracranica) e aumentata mortalità, rispetto al placebo, osservati in uno studio randomizzato controllato in neonati prematuri nell'indicazione per IRDS, attualmente non autorizzata.**

Comunicazione EMA su valproato del 10 marzo 2017.

Il valproato è utilizzato per trattare l'epilessia ed il disturbo bipolare. In alcuni Stati membri dell'UE alcuni medicinali contenenti valproato sono anche utilizzati per prevenire l'emicrania.

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha avviato, su richiesta dell'Agenzia Regolatoria Francese (ANSM), una revisione relativa ai medicinali contenenti valproato nel trattamento di donne e ragazze in età fertile o in gravidanza.

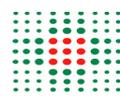
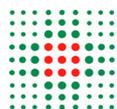
La precedente revisione dell'EMA (2014) ha portato a introdurre alcune misure volte a rafforzare le avvertenze e le limitazioni all'utilizzo dei farmaci a base di valproato in donne e ragazze, **a causa del rischio di malformazioni e di problemi legati allo sviluppo nei bambini che sono esposti al valproato durante la gestazione.** Sebbene talvolta non ci siano alternative all'uso di valproato, queste misure sono finalizzate a **garantire che i pazienti siano consapevoli dei rischi legati all'assunzione di valproato e che lo assumano solo quando è strettamente necessario.** La revisione del 2014 ha inoltre raccomandato di effettuare studi a livello europeo per misurare l'efficacia delle misure proposte. La raccomandazione del PRAC sarà trasmessa al Gruppo di Coordinamento per il Mutuo Riconoscimento e le procedure decentrate per i medicinali di uso umano (CMDh), che adotterà una posizione definitiva.

Comunicazione EMA su docetaxel del 10 marzo 2017.

Il docetaxel è un medicinale usato per il trattamento di molti tipi di cancro, incluso il cancro della mammella. E' stato autorizzato in EU nel 1995 con diversi nomi commerciali incluso Taxotere.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha avviato una revisione del medicinale anticancro docetaxel a seguito di casi di enterocolite neutropenica che si sono verificati in Francia in pazienti affetti da cancro mammario operabile. L'enterocolite neutropenica è una grave condizione infiammatoria dell'intestino, associata a neutropenia.

Una volta che la revisione sarà completata, il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) di EMA emetterà una serie raccomandazioni al fine di ridurre al minimo tale rischio.



DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Centro di Farmacovigilanza

[Comunicazione EMA su gadolinio](#) del 10 marzo 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.

I mezzi di contrasto coinvolti sono acido gadobenico, gadodiamide, acido gadopentetico e gadoversetamide per via endovenosa, somministrati ai pazienti per migliorare le immagini delle scansioni corporee di risonanza magnetica (RMN).

Il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) di EMA ha avviato, su richiesta della Commissione Europea, una revisione dei mezzi di contrasto a base di gadolinio a causa del riscontro di evidenze convincenti di accumulo di gadolinio nel cervello. Tali evidenze derivano da studi che hanno misurato direttamente il gadolinio nei tessuti cerebrali, e hanno riscontrato la presenza di aree di maggiore intensità del segnale nelle immagini di scansioni di risonanza magnetica a distanza di molti mesi dall'ultima iniezione di un mezzo di contrasto a base di gadolinio. Sebbene non siano stati riportati sintomi o patologie legate alla presenza di gadolinio nel cervello, il PRAC ha adottato un approccio precauzionale, notando che i dati sugli effetti a lungo termine nel cervello sono limitati. **L'accumulo di gadolinio in altri organi e tessuti è stato associato agli effetti indesiderati rari di placche cutanee e fibrosi nefrogenica sistemica osservata nei pazienti con insufficienza renale. Alcuni mezzi di contrasto lineari rimarranno disponibili: acido gadoxetico, una formulazione di acido gadopentetico iniettato direttamente nelle articolazioni rimarrà disponibile in quanto la concentrazione di gadolinio è molto bassa.**

Le raccomandazioni finali del PRAC saranno trasmesse al Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), che adotterà il parere dell'Agenzia. La fase finale della procedura di rivalutazione è l'adozione da parte della Commissione Europea di una decisione legalmente vincolante applicabile a tutti gli Stati Membri dell'Unione Europea.

[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.

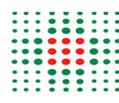
[Pillole di sicurezza – Bollettino di Farmacovigilanza della regione Emilia-Romagna](#)

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



DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE Centro di Farmacovigilanza

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.

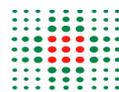
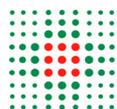
E' inoltre possibile effettuare la **segnalazione online** utilizzando il portale web di AIFA www.vigi-farmaco.it

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.



DIPARTIMENTO FARMACEUTICO INTERAZIENDALE
Centro di Farmacovigilanza

Cordialmente,

Dott.ssa Rossella CARLETTI
Responsabile di Farmacovigilanza

Centro di Farmacovigilanza	
Azienda Ospedaliero-Universitaria Tel: 0532/237605 farmacovigilanza@ospfe.it	Azienda USL Tel: 0532/235948 farmacovigilanza@ausl.fe.it