

## FARMACOVIGILANZA

### Comunicato Sicurezza Farmaci giugno 2013



In questo numero:

Medicinali contenenti ferro per via endovenosa, medicinali contenenti derivati dell'ergot, medicinali per uso infusionale contenenti amido idrossietilico, Trobalt (retigabina), Lariam (meflochina), Numeta G13%E, codeina, medicinali a base di flupirtina, diclofenac, Diane/Visovid (ciproterone acetato 2 mg + etinilestradiolo 0,035 mg).

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

#### Comunicato Stampa EMA sul rischio di reazioni allergiche con medicinali contenenti ferro per via endovenosa del 28 giugno 2013.

I medicinali contenenti ferro per via endovenosa sono utilizzati quando gli integratori di ferro per via orale non possono essere utilizzati o non sono sufficienti. Tutti i medicinali contenenti ferro per via endovenosa presentano un limitato rischio di causare reazioni allergiche che possono essere pericolose per la vita se non trattate tempestivamente. Il CHMP ha completato la revisione dei medicinali contenenti ferro per via endovenosa e ha concluso che **i benefici di questi medicinali sono maggiori rispetto ai loro rischi, a condizione che siano adottate misure adeguate per ridurre al minimo il rischio di reazioni allergiche** e che dovrebbero essere messe in atto misure per garantire la diagnosi precoce e la gestione efficace delle reazioni allergiche che potrebbero verificarsi.

- **I preparati a base di ferro devono essere somministrati esclusivamente in un contesto dotato di strutture di rianimazione, in modo che i pazienti che sviluppano una reazione allergica possano essere immediatamente trattati.**

- **Il rischio di ipersensibilità è aumentato nei pazienti con allergie note o con condizioni immunitarie o infiammatorie e nei pazienti con una storia di grave asma, eczema o altre forme di allergia atopica.**

- **I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di reazioni di ipersensibilità durante e per almeno 30 minuti dopo ogni iniezione di un medicinale contenente ferro per via endovenosa.**

Inoltre, il CHMP ha ritenuto che la pratica corrente di somministrare preliminarmente al paziente una piccola dose di prova non sia considerata una modalità affidabile per prevedere la risposta del paziente dopo la somministrazione di una dose completa. **Una dose di prova non viene quindi più raccomandata ma, al contrario, si richiede cautela con ogni somministrazione endovenosa di**

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale  
Coordinamento di Farmacovigilanza

**ferro, anche se le somministrazioni precedenti sono state ben tollerate.**

Il CHMP ha inoltre considerato che, durante la gravidanza, le reazioni allergiche sono di particolare interesse in quanto possono mettere a rischio sia la madre che il nascituro. **I medicinali contenenti ferro per via endovenosa non devono pertanto essere usati durante la gravidanza se non strettamente necessario.** Il trattamento deve essere limitato al secondo o terzo trimestre di gravidanza, a condizione che i benefici del trattamento superino chiaramente i rischi per il nascituro. Il Comitato ha inoltre raccomandato l'esecuzione di ulteriori attività, tra cui revisioni annuali delle segnalazioni di reazioni allergiche e uno studio per confermare la sicurezza dei medicinali contenenti ferro per via endovenosa.

La revisione dei medicinali contenenti ferro per via endovenosa è stata avviata dall'Agenzia nazionale francese (ANSM), a seguito di una valutazione condotta nel 2010 a livello nazionale. La revisione ha evidenziato il rischio di gravi reazioni allergiche, in particolare nelle donne in gravidanza che avevano ricevuto medicinali contenenti ferro per via endovenosa. La raccomandazione del CHMP sarà inviata alla Commissione europea per l'adozione di una decisione giuridicamente vincolante in tutta l'UE.

**[Comunicato Stampa EMA sull'uso di farmaci contenenti derivati dell'ergot](#)** del 28 giugno 2013.

I derivati dell'ergot sono sostanze che provengono da un gruppo di funghi del genere *Claviceps purpurea* che crescono sulla segale e altre graminacee. Esplicano attività come agonisti parziali o antagonisti a livello dei recettori serotoninergici, dopaminergici ed adrenergici e sono stati utilizzati per decenni nel trattamento di condizioni patologiche che comprendono problemi circolatori soprattutto nei pazienti anziani, come la malattia oclusiva arteriosa periferica o la sindrome di Raynaud.

**Il Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha raccomandato di non utilizzare i farmaci contenenti derivati dell'ergot: diidroergocristina, diidroergotamina, diidroergotossina, nicergolina, diidroergocriptina-caffaina) in diverse condizioni che riguardano problemi di circolazione sanguigna o di memoria e sensibilità o per prevenire l'emicrania in quanto, per queste indicazioni, i rischi sono maggiori dei benefici.** La decisione si basa su una revisione dei dati che mostrano un aumento del rischio di fibrosi ed ergotismo (con spasmi ed ostruzione della circolazione sanguigna) derivanti dall'impiego di questi farmaci.

La revisione dei derivati dell'ergot è iniziata il 18 gennaio 2012 su richiesta delle Autorità Regolatorie francesi a EMA per un parere in merito al mantenimento, la modifica, la sospensione, o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio di questi farmaci in tutta l'UE. L'opinione del CHMP di EMA sarà trasmessa alla Commissione europea per adottare una decisione definitiva.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale  
Coordinamento di Farmacovigilanza

[Comunicazione sul divieto di utilizzo cautelativo per i medicinali per uso infusionale contenenti amido idrossietilico](#) del 28 e del 14 giugno 2013.

**L'AIFA ha disposto, a scopo cautelativo, il divieto di utilizzo per i medicinali per uso infusionale contenenti amido idrossietilico: Tetraspan, Amidolite, Volulyte, Vonten, Haessteril, Hiperhaes, Voluven, Plasmavolume.**

Tale provvedimento precauzionale a tutela della salute pubblica è stato intrapreso a seguito della Raccomandazione del Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA e in attesa dell'esito delle procedure di deferimento comunitario per motivi di sicurezza, nonché sulla base della valutazione non favorevole espressa dal Comitato per la Sicurezza dei Medicinali dell'Agenzia dei Medicinali Britannica.

La raccomandazione del PRAC fa seguito ai risultati provenienti da studi clinici, condotti su un'ampia casistica di pazienti, che hanno confrontato l'impiego nei pazienti critici o con sepsi di soluzioni contenenti amido idrossietilico (HES) con altre soluzioni infusionali per il ripristino del volume plasmatico (cristalloidi).

Tali risultati hanno mostrato un aumento del rischio di insufficienza renale e di mortalità nei pazienti in condizioni critiche o con sepsi che ricevevano HES rispetto a quelli trattati con cristalloidi. Il provvedimento di divieto di utilizzo cautelativo si riferisce alle soluzioni per infusione contenenti amido idrossietilico (HES) con esclusione delle soluzioni per la conservazione degli organi.

Si sottolinea che il divieto di utilizzo cautelativo è una misura provvisoria in attesa delle valutazioni definitive da parte delle Autorità regolatorie europee e della Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA.

[Nota Informativa Importante su Trobalt \(retigabina\)](#) del 24 giugno 2013.

**L'AIFA rende disponibile nuove ed importanti informazioni su TROBALT (retigabina): il trattamento può comportare alterazioni della pigmentazione dei tessuti oculari, compresa la retina, e della cute, delle labbra e/o delle unghie.**

Retigabina è un antiepilettico che agisce sui canali neuronali del potassio, mantenendoli in posizione aperta ed è la prima molecola con questa funzione sviluppata per il trattamento dell'epilessia; è indicato come trattamento aggiuntivo delle crisi parziali farmaco-resistenti con o senza generalizzazione secondaria nei pazienti di età pari o superiore ai 18 anni affetti da epilessia, quando altre associazioni appropriate di farmaci si siano dimostrate inadeguate o non siano state tollerate.

Negli studi clinici a lungo termine con retigabina sono emersi problemi di alterazioni della pigmentazione dei tessuti oculari, compresa la retina, colorazione blu-grigiastra delle unghie, delle labbra e/o della cute.

A seguito di queste problematiche, sono state introdotte limitazioni delle indicazioni e raccomandazioni per il monitoraggio. In particolare: **i pazienti attualmente in trattamento devono essere rivalutati con una visita di routine (non urgente)**. Se si rilevano alterazioni del pigmento retinico o della visione e nei pazienti che presentano alterazione della colorazione delle unghie,

## Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

delle labbra o della cute, il trattamento con Trobalt può essere continuato solo dopo un'attenta rivalutazione del bilancio beneficio - rischio.

**Ora Trobalt deve essere utilizzato solo come trattamento aggiuntivo delle crisi parziali farmaco-resistenti con o senza generalizzazione secondaria nei pazienti di età pari o superiore ai 18 anni affetti da epilessia, quando altre appropriate associazioni di farmaci si sono dimostrate inadeguate o non sono state tollerate.**

Inoltre, deve essere effettuato un esame oftalmologico completo (comprendente acuità visiva, esame con lampada a fessura e fondoscopia con pupilla dilatata) all'inizio del trattamento e successivamente almeno ogni sei mesi nel corso del trattamento. I pazienti già trattati con retigabina devono programmare un appuntamento per un esame oftalmologico.

Se si rilevano alterazioni del pigmento retinico o della visione, della colorazione delle unghie, delle labbra o della cute, il trattamento con Trobalt può essere continuato solo dopo un'attenta rivalutazione del bilancio beneficio - rischio.

Queste raccomandazioni sono state inserite nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto e del Foglio illustrativo.

Questo medicinale è sottoposto a monitoraggio addizionale, ciò permette la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza.

**[Nota Informativa Importante su Lariam \(meflochina\)](#)** del 20 giugno 2013.

Meflochina è indicata per il trattamento della malaria da *P. falciparum* in cui il patogeno sia diventato resistente ad altri agenti antimalarici. Dopo il trattamento della malaria da *P. vivax* con Lariam, si deve valutare la profilassi della recidiva con un derivato 8-ammino-chinolinico, ad esempio primachina, per eliminare i parassiti in fase epatica. La meflochina è particolarmente raccomandata per i viaggiatori diretti in aree malariche in cui sono presenti ceppi di *P. falciparum* multifarmaco-resistenti.

AIFA ha emanato una nota informativa importante dalla quale emerge che:

- Lariam (meflochina) può indurre disordini neuropsichiatrici potenzialmente gravi.
- **Le più comuni reazioni neuropsichiatriche alla meflochina includono sogni anomali, insonnia, ansia e depressione. Sono stati inoltre riferiti: allucinazioni, psicosi, suicidio, pensieri suicidi e comportamento autolesionista.**
- Meflochina **non va utilizzata** per la chemioprolifassi della malaria **in pazienti che presentano disturbi psichiatrici attivi o in anamnesi.**
- In considerazione della prolungata emivita della meflochina, le reazioni avverse possono manifestarsi e persistere per diversi mesi dopo l'interruzione del farmaco.
- In presenza di segni di reazioni neuropsichiatriche collegate alla chemioprolifassi con meflochina, si deve interrompere immediatamente il trattamento e sostituirlo con un altro medicinale per la profilassi antimalarica.

### Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

- Nel caso si manifestino una reazione neuropsichiatrica oppure alterazioni del proprio stato mentale, i pazienti devono sapere che dovranno smettere immediatamente di assumere la meflochina e rivolgersi con urgenza a un medico.

#### [Nota Informativa Importante su NUMETA G13%E](#) del 18 giugno 2013.

Numeta G13%E è una soluzione per nutrizione parenterale, a base di glucosio, lipidi, aminoacidi ed elettroliti, somministrata in vena allo scopo di fornire supporto nutrizionale nei neonati prematuri che non possono essere alimentati in altro modo. EMA ha avviato una revisione a seguito di segnalazioni di ipermagnesiemia in neonati prematuri a cui era stato somministrato Numeta G13%E. Sulla base delle indagini condotte, è stato rilevato che **il prodotto fornisce livelli maggiori di magnesio di quelli raccomandati dalle Linee Guida disponibili per neonati pretermine**. Il contenuto di magnesio nel medicinale in questione è in accordo con le specifiche del prodotto, ovvero questa problematica non è dovuta ad un difetto di qualità.

Nessun evento avverso relativo all'ipermagnesiemia è stato invece riportato per le altre due formulazioni autorizzate: Numeta G16%E (500 ml), indicata nei pazienti da 0 a 2 anni, e Numeta G19%E (1000 ml) indicata per pazienti di età compresa tra 2 e 18 anni. **Tuttavia, si raccomanda di vigilare su potenziali sintomi di ipermagnesiemia anche in questi gruppi di pazienti.**

#### **A tutela della salute pubblica, AIFA ha disposto il richiamo dal mercato italiano di Numeta G13%E.**

Non essendo disponibili specialità medicinali registrate alternative a Numeta G13%E per l'alimentazione di neonati prematuri, gli ospedali devono utilizzare la produzione automatizzata o manuale di soluzioni parenterali per neonati pretermine preparati nelle farmacie ospedaliere. Dato il rischio di malnutrizione e le sue risultanti co-morbidità nei neonati pretermine che non ricevono nutrizione parenterale, in via del tutto eccezionale, ove la preparazione non sia possibile né presso la farmacia della struttura sanitaria né presso strutture sanitarie vicine, il medico può richiedere sotto propria responsabilità l'uso di Numeta G13%E per singolo paziente alla ditta Baxter valutando il beneficio atteso rispetto al rischio di ipermagnesiemia che si può sviluppare.

#### [Comunicato Stampa EMA su Codeina](#) del 14 giugno 2013.

Codeina è un oppioide autorizzato come antidolorifico in adulti e bambini. E' in commercio come singolo principio attivo o in associazione con altri principi attivi come acido acetilsalicilico o paracetamolo.

L'effetto di codeina sul dolore è dovuto alla sua conversione, nell'organismo, in morfina operata dall'enzima CYP2D6. E' noto che alcuni pazienti "metabolizzatori ultra-rapidi del CYP2D6", tra cui anche bambini, convertono codeina in morfina più velocemente del normale. Ciò si traduce in alti livelli di morfina nel sangue, che possono provocare effetti tossici come la depressione respiratoria.

Al fine di minimizzare il rischio di depressione respiratoria, il PRAC di EMA ha raccomandato alcune misure quando i medicinali contenenti codeina sono usati per alleviare il dolore in particolare nei bambini:

## Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

- i medicinali contenenti codeina devono essere utilizzati soltanto per il trattamento acuto del dolore moderato nei bambini al di sopra dei 12 anni di età e solo se non sostituibili con altri antidolorifici come paracetamolo o ibuprofene;
  - codeina non deve essere usata in tutti i bambini (di età inferiore ai 18 anni) che si sottopongono ad un intervento chirurgico per l'asportazione delle tonsille o delle adenoidi a causa di apnea ostruttiva nel sonno, poiché questi pazienti sono più suscettibili a problemi respiratori;
  - codeina non deve essere usata in bambini con condizioni associate a problemi respiratori.
- Si segnala inoltre che effetti indesiderati con codeina possono verificarsi anche negli adulti metabolizzatori ultra-rapidi.

### [Comunicato Stampa EMA su Flupirtina](#) del 14 giugno 2013.

Flupirtina è un antidolorifico non oppiaceo e agisce in modo selettivo a livello neuronale facilitando l'apertura dei canali del potassio. E' usato per trattare il dolore acuto e cronico, come ad esempio il dolore associato a tensione muscolare, dolore oncologico, dolore mestruale e il dolore conseguente a chirurgia ortopedica o lesioni.

A marzo 2013, il PRAC di EMA ha avviato una revisione dei medicinali contenenti flupirtina, a seguito di segnalazioni di problemi al fegato pervenute all'Agenzia Regolatoria dei medicinali Tedesca.

Il Comitato ha concluso la revisione dei medicinali contenenti flupirtina e ha raccomandato che **i medicinali orali e le supposte di flupirtina devono essere utilizzati solo per il trattamento del dolore acuto (a breve termine) negli adulti che non possono usare altri antidolorifici (come i FANS e gli oppioidi deboli) e che il trattamento non deve superare le due settimane.**

Inoltre, i pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio della funzionalità epatica dopo ogni settimana di trattamento e il trattamento deve essere interrotto qualora vi siano segni di problemi al fegato. Il PRAC ha anche raccomandato che flupirtina non deve essere usato nei pazienti con pre-esistente malattia epatica, che abusano di alcol o che assumono medicinali che causano problemi al fegato.

### [Comunicato Stampa EMA su Diclofenac](#) del 14 giugno 2013.

Diclofenac è un FANS ampiamente utilizzato per alleviare il dolore e l'infiammazione, in particolare in condizioni come l'artrite.

Nell'ottobre 2012, il PRAC di EMA ha avviato una revisione su diclofenac a seguito dei risultati della revisione del 2012 sui FANS, che ha identificato un lieve aumento del rischio di effetti indesiderati cardiovascolari con diclofenac rispetto agli altri FANS; questo incremento è simile a quello osservato con gli inibitori selettivi della COX-2, un altro gruppo di antidolorifici. Il Comitato ha concluso che gli effetti sul cuore e sulla circolazione di diclofenac (tromboembolismo arterioso, infarto e ictus), quando somministrato per via sistemica, sono simili a quelli degli inibitori selettivi della COX-2. Ciò vale in particolare quando diclofenac è usato a dosi elevate (150 mg al giorno) e per trattamenti a lungo termine. Pertanto, **i benefici di diclofenac sono ancora superiori ai rischi,**

## Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

**ma sono state raccomandate le misure già in atto per gli inibitori selettivi della COX-2, al fine di ridurre al minimo i rischi di eventi tromboembolici arteriosi:**

- i pazienti che hanno di base gravi condizioni cardiache o circolatorie, come l'insufficienza cardiaca, malattie cardiache, problemi circolatori o precedente attacco di cuore o ictus, non devono usare diclofenac;
- i pazienti con fattori di rischio cardiovascolari (come ipertensione, ipercolesterolemia, diabete o il fumo) devono utilizzare solo diclofenac dopo attenta valutazione;
- gli operatori sanitari devono rivalutare periodicamente la necessità per i pazienti di continuare ad assumere il medicinale.

**[Nota Informativa Importante su Diane / Visofid \(ciproterone acetato 2 mg + etinilestradiolo 0,035 mg\)](#)** del 13 giugno 2013.

Il PRAC di EMA ha condotto una revisione del rischio noto di eventi tromboembolici (tromboembolismo venoso (TEV) e arterioso (TEA) e sui benefici dei farmaci contenenti ciproterone acetato 2 mg ed etinilestradiolo 35 mcg.

Il PRAC è giunto alla conclusione che **il rischio di tromboembolismo venoso e arterioso risulta aumentato nelle utilizzatrici di medicinali contenenti ciproterone acetato 2 mg ed etinilestradiolo 35 mcg.** Il rischio è più alto durante il primo anno in cui una donna inizia la terapia con Diane e Visofid o quando li riassume dopo un periodo d'interruzione di almeno un mese senza terapia.

Gli operatori sanitari e le donne che utilizzano medicinali contenenti ciproterone acetato 2 mg ed etinilestradiolo 35 mcg devono essere consapevoli del rischio di tromboembolismo venoso al fine di prevenire le complicazioni e gli esiti fatali come pure di facilitare una diagnosi tempestiva e corretta di tromboembolismo venoso.

Pertanto, al fine di minimizzare tale rischio, il PRAC ha deciso di aggiornare il RCP con una serie di raccomandazioni di seguito riportate:

- Diane / Visofid sono indicati per il trattamento dell'acne da moderata a grave correlata a sensibilità agli androgeni (con o senza seborrea) e/o irsutismo nelle donne in età fertile.
- Per il trattamento dell'acne, Diane / Visofid devono essere impiegati soltanto dopo che la terapia topica o il trattamento antibiotico sistemico abbiano fallito.
- Dal momento che Diane / Visofid sono anche contraccettivi, non devono essere impiegati in combinazione con altri contraccettivi ormonali.

---

### **[Segnali di Farmacovigilanza AIFA secondo semestre 2012](#)**

Nella sezione dedicata alla sicurezza dei farmaci del sito dell'AIFA, sono stati pubblicati i segnali di farmacovigilanza relativi al secondo semestre dell'anno 2012.

### **[Pillole di sicurezza - Bollettino di Farmacovigilanza della Regione Emilia Romagna](#)**

## Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

Si indica di seguito il link al Bollettino di Farmacovigilanza della RER che riporta news dalla letteratura in tema di sicurezza dei farmaci.

<http://www.saluter.it/documentazione/materiale-informativo/schede-informative/pillole-di-sicurezza>

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 un 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.

Inoltre, con il recepimento della nuova normativa Europea, i Professionisti Sanitari (medici, dentisti, farmacisti, infermieri, fisioterapisti, tecnici di radiologia, 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 rispettive Aziende Sanitarie.

Cordialmente,

Il Responsabile Farmacovigilanza  
Azienda Ospedaliera  
Dott.ssa Rossella Carletti  
Tel: 0532/237605  
[r.carletti@ospfe.it](mailto:r.carletti@ospfe.it)

Il Responsabile Farmacovigilanza  
Azienda USL  
Dott.ssa Angela Benini  
Tel: 0532/235948  
[angela.benini@ausl.fe.it](mailto:angela.benini@ausl.fe.it)