

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza

FARMACOVIGILANZA

Comunicato Sicurezza Farmaci settembre 2013



In questo numero:

beta agonisti a breve durata d'azione (isossisuprina, ritodrina); preparazioni nutrizionali Numeta; Eliquis® (apixaban), Pradaxa® (dabigatran etexilato), Xarelto® (rivaroxaban); bromocriptina; farmaci della ditta Geymonat; risperidone e paliperidone.

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

[Nota Informativa Importante sui beta-agonisti \(isossisuprina e ritodrina\)](#) del 30 settembre 2013.

A seguito di segnalazioni di eventi cardiovascolari gravi e mortali, sia nella madre che nel feto, compresi ischemia miocardica ed edema polmonare, il Comitato per la Valutazione dei rischi in Farmacovigilanza (PRAC) dell' Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha rivalutato il rapporto rischio/beneficio di tutti i beta agonisti a breve durata d'azione (SABA) nelle indicazioni ostetriche. A tale proposito sono state inserite nuove importanti restrizioni d'uso:

- **le formulazioni orali e i suppositori dei SABA NON devono essere utilizzate in alcuna indicazione ostetrica.**
- **L'uso dei SABA per via parenterale deve essere limitato al massimo a 48 ore e somministrato con la supervisione di uno specialista in tutte le indicazioni ostetriche autorizzate** (inibizione di parto prematuro tra la 22a e la 37a settimana di gestazione).
- **I SABA sono associati a gravi, talvolta fatali, eventi avversi cardiovascolari, sia della madre che del feto/neonato.**
- Le formulazioni parenterali dei SABA non devono essere usate nelle donne con una storia di malattia cardiaca o nelle condizioni in cui il prolungamento della gravidanza è pericoloso per la madre per il feto.

Al fine di ridurre al minimo e gestire i rischi per la madre e il feto, il PRAC ha inoltre raccomandato che **l'uso nella tocolisi richiede un adeguato screenig pre-trattamento ed un monitoraggio della paziente**, in particolare la madre e il feto devono essere continuamente monitorati al fine di individuare l'insorgenza precoce di eventi cardiovascolari e minimizzare ulteriormente il rischio di un evento cardiovascolare grave.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza

[Comunicazione EMA su Numeta G13%E e Numeta G16%E](#) del 20 settembre 2013 e [Raccomandazioni PRAC su Numeta G13%E e Numeta G16%E](#) del 6 settembre 2013.

Numeta G13%E e Numeta G16%E sono preparazioni nutrizionali per via endovenosa somministrate rispettivamente nei bambini prematuri e nei neonati/bambini a termine fino a 2 anni per fornire supporto nutrizionale. Il comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha raccomandato la **sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio della preparazione Numeta G13%E a causa del rischio di ipermagnesemia**. La revisione è stata avviata dal PRAC a seguito di alcune segnalazioni in neonati pretermine. Come misura precauzionale il produttore aveva deciso di richiamare volontariamente il prodotto in tutti i paesi UE. Dopo aver esaminato le linee guida disponibili e la letteratura di riferimento e considerato il contenuto di magnesio di Numeta, il PRAC ha concluso che Numeta potrebbe aumentare il rischio di ipermagnesemia e che il fenomeno è ulteriormente aumentato nei neonati prematuri perché i loro reni sono immaturi. Per quanto riguarda Numeta G16%E, sebbene il contenuto di magnesio possa determinare un'assunzione di magnesio leggermente superiore a quello indicato dalle linee guida, le misure proposte, tra cui l'aggiornamento delle informazioni di prodotto e un ulteriore studio clinico, sono sufficienti a garantire la sicurezza d'uso di questo medicinale. Il PRAC ritiene che il rapporto beneficio-rischio per Numeta G16%E rimanga positivo a condizione che gli operatori monitorino i livelli ematici di magnesio prima di somministrare la preparazione e successivamente ad intervalli appropriati, in conformità con la pratica clinica di routine. Nei pazienti in cui i livelli ematici di magnesio siano elevati o siano identificati segni di ipermagnesemia, Numeta G16%E deve essere sospeso o la velocità di infusione ridotta.

[Nota informativa importante sui nuovi anticoagulanti orali Eliquis, Pradaxa, Xarelto](#) dell' 11 settembre 2013.

Eliquis® (apixaban), Pradaxa® (dabigatran etexilato) e Xarelto® (rivaroxaban) sono anticoagulanti orali che hanno recentemente ricevuto l'autorizzazione per indicazioni (prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare) per le quali vengono usati da decenni gli antagonisti della vitamina K (warfarin, fenprocumone e acenocumarolo) o le eparine a basso peso molecolare (EBPM). A differenza degli antagonisti della vitamina K, questi nuovi medicinali non richiedono il monitoraggio di routine dell'attività anticoagulante.

Tuttavia, negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing è stato dimostrato che gli eventi di sanguinamento maggiore, inclusi eventi fatali, non sono limitati al solo uso degli antagonisti della vitamina K/EBPM ma sono rischi significativi anche per i nuovi anticoagulanti orali. Inoltre, le segnalazioni post-marketing indicano che non tutti i medici prescrittori sono sufficientemente informati delle caratteristiche di questi farmaci per quanto riguarda la gestione dei rischi di sanguinamento.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

Alla luce di quanto sopra, **i medici prescrittori devono considerare il rischio individuale di sanguinamento di ogni paziente e attenersi alla posologia, alle controindicazioni, alle avvertenze speciali e alle precauzioni di impiego di questi prodotti.** Sebbene esistano differenze nelle controindicazioni tra i nuovi anticoagulanti orali, **le controindicazioni seguenti sono comuni:**

- **sanguinamento attivo** clinicamente significativo;
- lesioni o condizioni che comportano un rischio significativo di sanguinamento maggiore come ulcera gastrointestinale in corso o recente, presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, recente lesione cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico cerebrale, spinale o oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori intraspinali o intracerebrali;
- **trattamento concomitante con ogni altro anticoagulante come eparina non frazionata (ENF), eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), anticoagulanti orali (warfarin, altri)** fatta eccezione per un eventuale cambio di terapia da o verso il farmaco o quando l'ENF è somministrata alle dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale venoso o arterioso.

Attualmente non esistono antidoti specifici per Eliquis®, Pradaxa® o Xarelto®. Gli RCP di ciascun prodotto includono indicazioni per la gestione di eventuali complicanze emorragiche.

Comunicazione EMA su bromocriptina del 6 settembre 2013.

La bromocriptina è usata per prevenire o sopprimere la lattazione in donne che hanno partorito, per trattare l'iperprolattinemia e il morbo di Parkinson. L'Agenzia Europea dei medicinali ha iniziato una rivalutazione di medicinali contenenti bromocriptina quando vengono assunti per via orale al fine di prevenire o sopprimere la lattazione in donne dopo il parto. La rivalutazione è stata richiesta dall'Agenzia dei Medicinali Francese (ANSM) a seguito di eventi rari ma potenzialmente gravi o fatali avvenuti in Francia quali **effetti collaterali cardiovascolari (infarto), neurologici (convulsioni), e psichiatrici (allucinazioni ed episodi maniacali)**. E' in corso la revisione dei dati disponibili su benefici e rischi del medicinale da parte di EMA.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza

[Divieto di utilizzo per i farmaci prodotti dalla Ditta Geymonat](#) del 5 settembre 2013.

Dai risultati di un'indagine coordinata dalla Procura della Repubblica di Frosinone e condotta dal N.A.S. Carabinieri di Latina con l'Agenzia Italiana del Farmaco, che hanno portato nel giugno 2013 al ritiro dei lotti di Ozopulmin prodotto dalla ditta Geymonat, è scaturito, seppure in via precauzionale, il **divieto di utilizzo di tutti i lotti in corso di validità dei medicinali fabbricati presso la stessa officina di produzione Geymonat, a causa di sospetti difetti di qualità.** Si tratta di un provvedimento cautelativo, emanato dall'AIFA in attesa dei risultati delle verifiche straordinarie in corso, adottato a seguito di costanti azioni di monitoraggio volte a ridurre ogni rischio, anche solo ipotetico, per la salute dei pazienti, legate alla possibile presenza di un quantitativo di principio attivo inferiore a quello approvato e indicato in etichetta.

Le confezioni di medicinali appartenenti ai lotti oggetto del divieto di utilizzo devono essere accantonate in attesa di acquisire l'esito degli approfondimenti tecnici eseguiti dall'Istituto Superiore di Sanità. Tali approfondimenti potrebbero portare alla revoca del provvedimento AIFA qualora dovesse essere accertata la totale assenza di difetti di qualità. In tal caso le confezioni potrebbero essere ancora utilizzabili entro la data di scadenza riportata in etichetta. Nel caso in cui, invece, venisse confermato un problema relativo alla qualità dei medicinali oggetto del provvedimento cautelativo, i lotti verranno ritirati definitivamente dal commercio. Al momento i medicinali sono bloccati nelle farmacie o presso i grossisti. Coloro che dovessero avere in casa confezioni di questi medicinali sono invitati a non utilizzarle in attesa del completamento delle indagini: l'evoluzione della situazione verrà tempestivamente comunicata. L'elenco dei farmaci oggetto di divieto di utilizzo sono indicati al link sopra riportato.

[Nota Informativa Importante su Risperidone e Paliperidone](#) del 2 settembre 2013.

Risperidone e paliperidone sono antipsicotici utilizzati nel trattamento e nella gestione della schizofrenia, di episodi maniacali del disturbo bipolare e dell'aggressività in relazione alle condizioni psichiatriche. E' stato riportato in letteratura e durante le attività di sorveglianza e farmacovigilanza un **aumento della frequenza di segnalazione di casi di sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera (IFIS) associati all'uso di antipsicotici antagonisti dei recettori alfa 1-adrenergici,** compreso risperidone, due dei quali riportano una relazione plausibile con il trattamento con risperidone. In entrambi i casi, i pazienti non avevano storia di trattamenti con altri medicinali antagonisti dei recettori alfa 1-adrenergici, avevano ricevuto un trattamento a lungo termine con risperidone e hanno sviluppato le caratteristiche tipiche dell'IFIS durante l'intervento di cataratta. Uno di questi casi ha avuto un rechallenge positivo in cui l'IFIS si è ripresentata 4 mesi più tardi durante l'intervento di cataratta al secondo occhio mentre continuava ad assumere risperidone. L'IFIS è una complicanza intraoperatoria che è stata osservata nella chirurgia della cataratta. E' caratterizzata da una triade di segni intraoperatori che si possono presentare con diversi gradi di gravità:

- stroma irideo flaccido e ondeggiante,

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

- progressivo restringimento intraoperatorio della pupilla,
- possibile prolasso dell'iride attraverso le incisioni eseguite per i fori laterali e la facoemulsificazione.

IFIS è associata ad un aumento della percentuale di complicanze chirurgiche della cataratta tra cui la rottura della capsula posteriore e la perdita di vitreo.

La frequenza stimata di segnalazioni di IFIS con risperidone è compresa tra 1 su 1.000 e 1 su 10.000 (raro) sulla base di segnalazioni post-marketing. Non sono state ricevute segnalazioni con paliperidone, tuttavia, poiché questo è un metabolita attivo di risperidone, le informazioni e i consigli della presente lettera valgono anche per paliperidone.

Il potenziale beneficio della sospensione del trattamento con risperidone e paliperidone prima dell'intervento di cataratta sul rischio di IFIS non è stato stabilito e deve essere valutato rispetto al rischio dovuto all'interruzione della terapia antipsicotica.

[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](#)

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/pil-lole-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 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.

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale
Coordinamento di Farmacovigilanza

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

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