

## FARMACOVIGILANZA

### Comunicato Sicurezza Farmaci aprile 2013



#### In questo numero:

Protelos/Osseor (anelato di stronzio); medicinali contenenti tetrazepam; Caelyx (doxorubicina cloridrato); vaccino tetravalente morbillo/parotite/rosolia/varicella; Mabthera® (rituximab); Thalidomide Celgene® (talidomide); Incivo® (telaprevir); Relpax® (eletriptan bromidrato); medicinali a base di montelukast; medicinali sottoposti a monitoraggio aggiuntivo.

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

[Comunicato Stampa EMA su restrizione d'uso per Protelos/Osseor \(anelato di stronzio\)](#) del 30 e 15 aprile 2013.

Protelos e Osseor sono medicinali contenenti lo stesso principio attivo (anelato di stronzio), utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi.

I dati provenienti da studi clinici hanno mostrato un aumento del rischio di attacchi cardiaci in donne in post-menopausa che assumono Protelos/Osseor rispetto a quelle trattate con placebo, anche se non si rileva nessun aumento dei decessi. Nel complesso i dati suscitavano timori, considerati altri rischi gravi (coaguli di sangue e rare reazioni cutanee gravi) che sono stati identificati in una precedente revisione EMA del 2012. Pertanto, il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) ha concluso che è necessaria un'ulteriore rapida valutazione approfondita dei benefici e dei rischi del ranelato di stronzio. Nel frattempo, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) e il PRAC raccomandano di implementare modifiche alle informazioni, relative al corretto utilizzo di Protelos/Osseor, contenute nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP). Le modifiche raccomandate sono le seguenti:

- Protelos/Osseor **devono essere utilizzati solo per il trattamento delle osteoporosi gravi nelle donne in postmenopausa ad alto rischio di fratture e di osteoporosi gravi negli uomini ad aumentato rischio di fratture.**
- Protelos/Osseor **non devono essere usati** in pazienti con storia attuale o pregressa di cardiopatia ischemica (come l'angina o un attacco cardiaco), malattia arteriosa periferica (ostruzione dei vasi sanguigni di grandi dimensioni, spesso nelle gambe) o malattia cerebrovascolare (malattie che interessano i vasi sanguigni che irrorano il cervello, come l'ictus).
- Protelos/Osseor **non devono essere usati** nei pazienti con ipertensione non adeguatamente controllata dal trattamento.

**Dipartimento Farmaceutico Interaziendale**  
**Coordinamento di Farmacovigilanza**

[Comunicato Stampa EMA su sospensione dei medicinali contenenti tetrazepam](#) del 29 e 12 aprile 2013.

Tetrazepam appartiene alla classe delle benzodiazepine ed è utilizzato per via orale come miorilassante per il trattamento di contratture dolorose e spasticità. Questo farmaco non è in commercio in Italia.

A seguito di gravi reazioni cutanee segnalate in Francia, l'Agenzia dei Medicinali francese (ANSM) ha condotto una revisione dei dati su tutti gli effetti collaterali di questi medicinali, in particolare sulle reazioni cutanee, registrati nella banca dati del sistema di Farmacovigilanza nazionale francese. La revisione ha mostrato che gli effetti indesiderati a carico della cute si sono verificati con una frequenza maggiore rispetto ad altre benzodiazepine, con particolare preoccupazione per la gravità di alcuni casi quali: sindrome di Stevens Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), eritema multiforme, rash con eosinofilia e sintomi sistemici (Sindrome DRESS).

Data la gravità delle reazioni cutanee riportate, ANSM ha richiesto al PRAC di EMA di rivedere con urgenza i dati relativi ai medicinali contenenti tetrazepam in tutte le sue indicazioni.

Il PRAC ha concluso che tetrazepam è associato ad un basso rischio di reazioni cutanee gravi, ma maggiore rispetto ad altre benzodiazepine, e che, alla luce dei rischi identificati, i dati disponibili sulla sua efficacia non sono sufficienti per sostenerne l'uso nelle indicazioni autorizzate.

Alla luce del rapporto beneficio-rischio sfavorevole, il PRAC raccomanda:

- ai medici di rivalutare il trattamento dei loro pazienti e di prendere in considerazione un appropriato trattamento alternativo;
- ai farmacisti di comunicare ai pazienti, alla prima prescrizione o già in cura con tetrazepam, di consultare il proprio medico curante;
- ai pazienti che stanno assumendo un medicinale a base di tetrazepam, di consultare il proprio medico curante.

La posizione del PRAC sarà trasmessa alla Commissione Europea, che prenderà una decisione giuridicamente vincolante in tutta l'UE.

[Domande e risposte su fornitura di Caelyx \(doxorubicina cloridrato\)](#) del 26 aprile 2013.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha aggiornato le raccomandazioni sull'impiego del medicinale Caelyx pubblicate negli ultimi due anni. Queste raccomandazioni erano state formulate in seguito ad una carenza del farmaco conseguente all'individuazione di difetti nell'assicurazione di qualità presso il sito produttivo Ben Venue Laboratories. Il Comitato dell'Agenzia per i medicinali per uso umano (CHMP) ritiene ora che siano stati ripristinati livelli adeguati di approvvigionamento in tutti gli Stati membri dell'UE e che Caelyx possa ora essere riutilizzato senza restrizioni come da indicazioni autorizzate. Non vi è più la necessità di dare priorità ai pazienti già in cura e a quelli per i quali non esistono adeguate alternative terapeutiche.

**Dipartimento Farmaceutico Interaziendale**  
**Coordinamento di Farmacovigilanza**

[Comunicazione AIFA sul rischio di febbre e convulsioni febbrili dopo somministrazione della prima dose di vaccino tetravalente morbillo, parotite, rosolia e varicella – aggiornamento](#) del 18 aprile 2013.

AIFA comunica che, a seguito delle evidenze emerse da uno studio osservazionale di sorveglianza della sicurezza post marketing, è stato aggiornato il RCP del vaccino tetravalente contro morbillo, parotite, rosolia e varicella Priorix Tetra in riferimento al rischio di febbre e di convulsioni febbrili dopo la somministrazione della prima dose. In particolare, è stato osservato un aumento di tale rischio da 5 a 12 giorni dopo la prima dose di Priorix Tetra in confronto alla somministrazione concomitante di vaccino MMR e varicella.

[Nota Informativa Importante su MabThera \(rituximab\)](#) del 12 aprile 2013.

MabThera (rituximab) è indicato nel trattamento di pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin (LNH), leucemia linfatica cronica (LLC) ed artrite reumatoide.

Eventi avversi cutanei anche gravi e molto rari, quali reazioni cutanee bollose gravi, necrosi epidermica tossica sono noti da tempo e riportati nel RCP in pazienti con LNH e LLC trattati con MabThera in monoterapia/mantenimento o in associazione a chemioterapia.

Roche (ditta titolare dell'AIC) in accordo con AIFA ed EMA comunica agli operatori sanitari una correlazione tra l'uso di MabThera e l'insorgenza di Necrosi Epidermica Tossica (TEN) e Sindrome di Stevens Johnson (SJS). Casi rari di TEN (uno con esito fatale) e SJS sono stati segnalati in pazienti con malattie autoimmuni. Reazioni cutanee bollose gravi, compresi casi fatali di TEN, sono state segnalate in pazienti con neoplasie ematologiche. Il meccanismo di queste reazioni non è ancora noto.

Pertanto, in tutti i casi in cui si osservi la comparsa di reazioni cutanee gravi, il trattamento con MabThera deve essere interrotto. Il RCP di MabThera è in fase di aggiornamento per contenere le nuove informazioni di sicurezza.

[Nota Informativa Importante su Thalidomide Celgene](#) dell'8 aprile 2013.

Thalidomide Celgene (talidomide) è autorizzata nell'UE per l'uso in associazione a melfalan e prednisone, come trattamento di prima linea di pazienti con mieloma multiplo non trattato di età  $\geq 65$  anni o non idonei a chemioterapia a dosi elevate. In seguito all'osservazione di uno sbilanciamento nell'insorgenza di secondi tumori primari, è stata eseguita una revisione dettagliata del prodotto e si è evidenziata una percentuale più elevata di leucemia mieloide acuta (LMA) e sindromi mielodisplastiche (SMD) nei pazienti trattati con l'associazione melfalan, prednisone e talidomide (1,8%), rispetto ai pazienti trattati con lenalidomide più desametasone (0,3%). Il rischio con talidomide è aumentato nel corso del tempo fino a circa il 2% dopo 2 anni e al 4% dopo tre anni. Gli stampati di Thalidomide Celgene sono stati aggiornati in modo da indicare tale rischio.

**Dipartimento Farmaceutico Interaziendale**  
**Coordinamento di Farmacovigilanza**

**[Nota Informativa Importante su Reazioni Avverse Cutanee Gravi \(SCAR\) associate a Incivo \(telaprevir\)](#)** dell'8 aprile 2013.

Incivo (telaprevir) è un inibitore della proteasi NS3/4A del virus dell'epatite C (HCV) indicato, in associazione a peginterferone alfa e ribavirina, per il trattamento dell'epatite C cronica di genotipo 1 in pazienti adulti con epatopatia compensata (compresa la cirrosi).

Recentemente, nell'esperienza post-marketing in Giappone, sono stati riportati due casi di Reazioni Avverse Cutanee Gravi (SCAR) descritti come TEN, di cui un caso fatale.

Data la rilevanza clinica di questa reazione avversa, nel RCP vengono aggiunte informazioni al paragrafo 4.4 (Avvertenze speciali e precauzioni di impiego) e al paragrafo 4.8 (Effetti indesiderati - patologie del tessuto cutaneo e sottocutaneo) e viene riportata una guida specifica a cui fare riferimento per il monitoraggio e la gestione delle stesse reazioni cutanee, comprese le gravi eruzioni cutanee, durante la terapia di associazione con Incivo. La guida aggiornata indica che anche peginterferone e ribavirina devono essere immediatamente interrotti se si sviluppa eruzione cutanea insieme a sintomi sistemici. Già durante lo sviluppo clinico erano state riportate eruzioni cutanee gravi, comprese eruzione cutanea da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) e Sindrome di Stevens-Johnson (SJS) con un tasso, rispettivamente, dello 0,4% e < 0,1%. La TEN non era stata precedentemente segnalata.

**[Nota Informativa Importante su Relpax \(eletriptan bromidrato\)](#)** del 5 aprile 2013.

Relpax contiene il principio attivo eletriptan bromidrato, un agonista selettivo dei recettori vascolari 5-HT<sub>1B</sub> e dei recettori neuronali 5-HT<sub>1D</sub>, ed è autorizzato per il trattamento acuto della fase cefalalgica degli attacchi emicranici con o senza aura.

Recentemente è stata conclusa un'analisi dalla quale è emerso che, nei casi di eventi avversi di tipo cardiovascolare, Relpax era stato somministrato a pazienti con preesistenti eventi cardiovascolari, per i quali il medicinale è controindicato.

Dal 1° febbraio 2008 al 31 dicembre 2012, sono stati segnalati su scala internazionale 15 casi, confermati da operatori sanitari, di eventi cerebrovascolari concomitanti all'uso di eletriptan, di cui 14 (93%) gravi. Dei 15 casi, 4 casi riportavano in anamnesi una condizione controindicata o l'uso di un medicinale controindicato.

Si ritiene pertanto necessario richiamare l'attenzione dei medici prescrittori per ricordare in quali situazioni l'uso di Relpax è controindicato:

- ipersensibilità ad eletriptan bromidrato o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- pazienti con grave insufficienza epatica o renale;
- ipertensione da moderata a grave o ipertensione lieve non trattata;
- pazienti con coronaropatia documentata, inclusa la cardiopatia ischemica (angina pectoris, precedente infarto del miocardio o ischemia silente documentata), sintomi oggettivi o soggettivi di cardiopatia ischemica o angina di Prinzmetal;
- pazienti con aritmie o insufficienza cardiaca significative;
- pazienti con vasculopatia periferica;

### Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

- pazienti con un precedente episodio di accidente cerebrovascolare o attacco ischemico transitorio;
- somministrazione di ergotamina o derivati dell'ergotamina (inclusa metisergide) nelle 24 ore che precedono o seguono il trattamento con eletriptan;
- somministrazione concomitante di altri agonisti dei recettori 5-HT1 ed eletriptan.

Si raccomanda ai medici di prescrivere Relpax solo dopo attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio di ogni singolo paziente e comunque mai nelle situazioni in cui l'uso è controindicato. Si consiglia inoltre di monitorare attentamente i pazienti, in particolare all'inizio del trattamento, in modo da interromperlo immediatamente alla comparsa dei primi sintomi cardiovascolari.

#### [Medicinali a base di Montelukast – Medicines Safety Update, Volume 4, Number 2, April 2013.](#)

L'Agenzia Regolatoria Australiana (ADRAC) ha ricevuto varie segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADR) psichiatriche a montelukast, indicato per la profilassi e il trattamento dell'asma nei pazienti da 6 anni in su.

Il RCP dei medicinali a base di montelukast elenca già le ADR psichiatriche: incubi, allucinazioni, insonnia, sonnambulismo, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione comprendente comportamento aggressivo od ostilità, tremore, depressione, pensieri e comportamento suicida.

I principali aspetti critici di queste tipologie di ADR sono la sottosegnalazione (mancata segnalazione dei Professionisti Sanitari) e la difficoltà a stabilire diagnosi psichiatriche nei bambini.

Si suggerisce ai medici di porre particolare attenzione alle ADR neuropsichiatriche a montelukast, soprattutto quando si inizia la terapia o si modifica il dosaggio.

Infine, sarebbe opportuno avvisare i familiari dei bambini in trattamento di segnalare al medico modifiche del comportamento dei bambini.

---

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale  
Coordinamento di Farmacovigilanza

**AIFA: Medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale** del 26 aprile 2013.

L'Unione Europea ha introdotto una nuova procedura per contrassegnare i medicinali che sono sottoposti ad un attento monitoraggio da parte delle Autorità competenti.

Questi farmaci sono definiti “medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale” e recano sul foglietto illustrativo e sulle informazioni destinate agli operatori sanitari un simbolo rappresentato da un triangolo nero capovolto, corredato da una frase esplicativa:



***Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale***

In seguito all'immissione in commercio, tutti i medicinali sono sottoposti ad attento monitoraggio. I medicinali contrassegnati dal triangolo nero sono sottoposti a un monitoraggio più severo rispetto a quello degli altri medicinali.

Questo perché le informazioni disponibili sul medicinale sono poche, o perché il medicinale è stato commercializzato solo di recente o perché i dati sul suo impiego nel lungo termine sono ancora limitati. Ciò non significa che il medicinale non sia sicuro.

Un medicinale è sempre sottoposto a monitoraggio addizionale nei seguenti casi:

- se contiene un nuovo principio attivo autorizzato nell'UE dopo il 1° gennaio 2011;
- se è un medicinale biologico, come un vaccino o un medicinale derivato da plasma (sangue), per il quale è disponibile una limitata esperienza successiva all'immissione in commercio;
- se al medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione “subordinata a condizioni” (nel caso in cui la ditta che commercializza il medicinale sia tenuta a fornire ulteriori informazioni sullo stesso) o se è stato autorizzato in circostanze eccezionali (se vi sono ragioni specifiche per cui la ditta non può fornire dati completi);
- se la ditta che commercializza il medicinale è tenuta a svolgere ulteriori studi, per esempio per fornire nuove informazioni sull'uso del medicinale nel lungo termine o su un effetto indesiderato raro osservato nel corso degli studi clinici.

Anche altri medicinali possono essere sottoposti a monitoraggio addizionale, a fronte di una decisione del comitato per la valutazione dei rischi nell'ambito della Farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) dell'Agenzia europea per i medicinali.

## Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

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)