

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale  
Coordinamento di Farmacovigilanza

## FARMACOVIGILANZA

### Comunicato Sicurezza Farmaci maggio 2013



In questo numero:

Trobalt (retigabine), Almitrina, Diane e generici (ciproterone/etinilestradiolo), Samsca (tolvaptan), farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina (RAS), Protelos/Osseor (ranelato di stronzio), Avastin (bevacizumab), Remodulin (teprostiniil), Pletal (cilostazolo)

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

[Comunicato Stampa EMA su Trobalt](#) del 31 maggio 2013.

Trobalt (retigabine) è indicato come trattamento aggiuntivo delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria, negli adulti di età pari o superiore ai 18 anni affetti da epilessia. Il Comitato per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP) di EMA ha raccomandato di limitare l'uso del medicinale antiepilettico Trobalt solo in pazienti per i quali altri medicinali antiepilettici si sono rivelati inadeguati o non sono stati tollerati. Questa raccomandazione scaturisce da un'attenta valutazione dei casi di pigmentazione della pelle, unghie, labbra, tessuti oculari, tra cui la retina, riportati nei pazienti partecipanti a studi a lungo termine. I pazienti attualmente trattati con Trobalt devono essere riesaminati al prossimo controllo di routine in modo da rivalutare il rapporto beneficio rischio della terapia e devono essere informati del rischio di pigmentazione durante il trattamento a lungo termine. Il CHMP ha anche raccomandato che un esame completo degli occhi sia eseguito all'inizio del trattamento per i nuovi pazienti, e almeno ogni sei mesi durante il trattamento. Se viene rilevata pigmentazione retinica anomala o cambiamenti di visione, il trattamento con Trobalt può essere continuato solo dopo un attento riesame del bilancio beneficio rischio.

[Comunicato Stampa EMA su Almitrina](#) del 31 maggio 2013 e del 17 maggio 2013.

Almitrina è uno stimolante dell'area del cervello responsabile per il riflesso della respirazione. Almitrina è autorizzata per l'uso orale in Francia, Polonia e Portogallo per il trattamento dell'insufficienza respiratoria cronica che è associata a ipossiemia. Queste condizioni pongono un problema particolare nei pazienti con patologie polmonari come la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) nella quale le vie aeree e gli alveoli all'interno dei polmoni sono danneggiate o bloccate. La revisione di sicurezza di almitrina ad uso orale è stata richiesta dall'Agenzia Francese del Farmaco ANSM, a causa delle preoccupazioni circa gli effetti collaterali e il parere che le evidenze disponibili non supportino l'uso del medicinale nella gestione corrente della BPCO. Il PRAC ha concluso che vi è una chiara associazione tra il trattamento orale con almitrina e la neuropatia periferica potenzialmente grave e di lunga durata e la perdita di peso significativa che

## Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

indebolisce ulteriormente i pazienti. Prodotti medicinali ad uso orale contenenti almitrina non devono più essere prescritti o dispensati ai pazienti. I pazienti già in trattamento dovranno avere una revisione della terapia al primo controllo medico programmato e, per loro, dovrà essere considerato un appropriato trattamento terapeutico alternativo.

[Comunicato Stampa EMA su Diane 35 e suoi generici](#) del 30 maggio 2013 e del 17 maggio 2013.

Diane (ciproterone e etinilestradiolo) e i suoi generici sono indicati esclusivamente per il trattamento di malattie dermatologiche androgeno-dipendenti nella donna quali: forme conclamate di acne di ogni tipo, con notevole presenza di grasso sulla cute (seborrea) ed accompagnate da manifestazioni infiammatorie e nodulari (acne papulopustolosa, acne nodulocistica); caduta dei capelli androgeno-dipendente (alopecia androgenetica); forme modeste di crescita anomala di peli al viso ed al corpo (irsutismo), **solamente in caso di insuccesso di alternative terapeutiche, quali terapie topiche e antibiotici**. Nel febbraio 2013 è stata avviata una revisione di Diane ed i suoi generici su richiesta della Francia, che in una precedente revisione aveva evidenziato i gravi eventi tromboembolici e l'esteso uso off-label di questi medicinali come soli contraccettivi. Il Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh) ha approvato le raccomandazioni del PRAC, che hanno concluso che i benefici del Diane e dei suoi generici superano i rischi, a condizione che siano adottate diverse misure per ridurre al minimo il rischio di tromboembolismo. Diane e i suoi generici non dovranno essere usati off-label come contraccettivi ormonali e le donne in terapia non dovranno assumere questi medicinali insieme ad altri contraccettivi in quanto l'uso concomitante espone le donne ad una dose maggiore di estrogeno e aumenta il rischio di tromboembolismo. Al fine di minimizzare il rischio, saranno implementate ulteriori misure oltre all'aggiornamento delle schede tecniche quali diffusione di materiale informativo per operatori sanitari e pazienti.

[Nota Informativa Importante su Samsca \(tolvaptan\)](#) del 20 maggio 2013.

Tolvaptan è un antagonista selettivo del recettore V2 della vasopressina, indicato nel trattamento di pazienti adulti con iponatremia secondaria a sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH).

In un ampio studio clinico in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 3 anni (TEMPO 3:4) condotto su circa 1400 pazienti che ha valutato l'efficacia del tolvaptan nei soggetti affetti da malattia policistica renale autosomica dominante (ADPKD) e nella sua estensione in aperto, 3 pazienti trattati con tolvaptan hanno sviluppato aumenti significativi (>3 volte il limite superiore della norma [ULN]) dell'alanina aminotransferasi (ALT) sierica, con concomitanti aumenti clinicamente significativi (>2 volte l'ULN) della bilirubina totale sierica. Dopo l'interruzione del trattamento tutti i 3 pazienti sono migliorati. Negli studi sull'ADPKD la dose giornaliera massima somministrata di patologia (90mg al mattino e 30 mg il pomeriggio) era maggiore della dose giornaliera massima di 60 mg.

## Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

A tale proposito, si è deciso di aggiornare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Samsca® con informazioni riguardanti il potenziale rischio di danno epatico e la gestione dei pazienti che riferiscono sintomi e segni di danno epatico.

I test di funzionalità epatica devono essere eseguiti tempestivamente nei pazienti in terapia con tolvaptan che riferiscono sintomi che possono indicare danno epatico, compresi stanchezza, anoressia, fastidio all'addome superiore destro, urina di colore scuro o ittero. In caso di sospetto danno epatico, l'assunzione di tolvaptan deve essere interrotta immediatamente, deve essere avviato un opportuno trattamento e devono essere effettuate indagini per determinare la probabile causa. La terapia con tolvaptan non va ripresa a meno che la causa del danno epatico osservato sia definita con certezza come non correlata al trattamento con tolvaptan.

### [Comunicato Stampa EMA sull'uso concomitante di medicinali che agiscono sul sistema renina - angiotensina \(RAS\)](#) del 17 maggio 2013.

L'EMA ha avviato una rivalutazione della pratica medica di associare medicinali che bloccano (a diversi livelli) il sistema renina-angiotensina (RAS) nel trattamento dell'ipertensione e dell'insufficienza cardiaca congestizia, a causa della preoccupazione che il loro uso in associazione potrebbe aumentare il rischio di iperkaliemia, ipotensione e insufficienza renale, rispetto ad un medicinale in monoterapia. Ci sono tre principali tipi di medicinali che agiscono sul RAS: i sartani (ARB), gli ACE inibitori e gli inibitori diretti della renina (aliskiren). Sulla base di una serie di studi pubblicati, tra cui una recente meta-analisi di 33 studi clinici che hanno coinvolto più di 68.000 pazienti, l'utilizzo di più medicinali che agiscono sul RAS in associazione non sembra essere più vantaggioso, in termini di riduzione della mortalità complessiva, rispetto a quello di un medicinale che agisce sul RAS usato in monoterapia. L'attuale rivalutazione segue una precedente revisione EMA relativa ai medicinali contenenti aliskiren (febbraio 2012); EMA ha concluso che la combinazione di aliskiren con un ACE inibitore o un ARB potrebbe aumentare il rischio di effetti collaterali a livello cardiocircolatorio e renale.

### [Comunicato Stampa EMA Protelor/Osseor \(stronzio ranelato\)](#) del 17 maggio 2013 e del 13 maggio 2013.

Lo stronzio ranelato è indicato nel trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa per ridurre il rischio di fratture vertebrali e dell'anca e nel trattamento dell'osteoporosi negli uomini adulti che presentano un aumentato rischio di frattura. Una recente revisione di tutti i dati disponibili sulla sicurezza del ranelato di stronzio condotta dal PRAC, ha portato alla valutazione della sicurezza cardiovascolare del farmaco, in aggiunta al rischio già noto di tromboembolismo venoso. Un'analisi dei dati provenienti da studi clinici controllati randomizzati ha identificato un aumentato rischio di gravi disturbi cardiaci, compreso l'infarto del miocardio senza aumento del rischio di mortalità.

## Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

Allo scopo di minimizzare i gravi problemi cardiaci individuati, l'EMA ha raccomandato che **l'uso dei medicinali contenenti ranelato di stronzio deve essere limitato al solo trattamento di osteoporosi severa in donne in post-menopausa ad alto rischio di frattura e in uomini ad aumentato rischio di frattura**. Sono state anche raccomandate misure addizionali per minimizzare il rischio cardiaco di questi medicinali, tra cui la restrizione d'uso in pazienti con cardiopatia ischemica, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare, o con anamnesi di tali condizioni, né in pazienti con ipertensione non controllata. Il trattamento deve essere iniziato solo da un medico esperto nel trattamento dell'osteoporosi e la decisione di prescrivere il ranelato di stronzio deve essere basata su una valutazione dei rischi globali del singolo paziente.

### [Nota Informativa Importante su Avastin \(bevacizumab\)](#) del 15 maggio 2013.

Il bevacizumab, legandosi al fattore di crescita delle cellule endoteliali vascolari (VEGF), promuove il blocco dell'attività biologica del VEGF facendo regredire la vascolarizzazione dei tumori, normalizzando la vascolarizzazione tumorale residua, e inibendo la formazione di nuova vascolarizzazione. In pazienti affetti da diverse forme tumorali trattati con Avastin®, sia nell'ambito di studi clinici, sia nel contesto di valutazioni post-marketing, sono stati segnalati casi di fascite necrotizzante, in alcuni casi anche letali. Questa condizione è in genere determinata da complicanze nella guarigione delle ferite, perforazioni gastrointestinali o formazione di fistole. Nei pazienti che sviluppano fascite necrotizzante, il trattamento con Avastin deve essere interrotto, istituendo tempestivamente una terapia adeguata. Sulla base delle evidenze sono state aggiunte informazioni al paragrafo 4.4 ("Avvertenze speciali e precauzioni di impiego") e 4.8 ("Effetti indesiderati") del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Avastin®.

### [Nota Informativa Importante su Remodulin \(treprostinil\)](#) del 13 maggio 2013.

Treprostinil è un analogo della prostaciclina che esercita un effetto diretto di vasodilatazione sulla circolazione arteriosa polmonare e sistemica e inibisce l'aggregazione piastrinica. E' indicato nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) idiopatica o familiare per migliorare la tolleranza all'esercizio fisico e i sintomi della malattia in pazienti classificati come Classe III New York Heart Association (NYHA). Gli stampati approvati richiedono che il medicinale sia somministrato mediante infusione sottocutanea continua e che il trattamento debba essere iniziato e monitorato solo con la supervisione di medici esperti nel trattamento dell'IAP. Questo prodotto è stato approvato anche per la somministrazione mediante infusione endovenosa continua; tuttavia, a causa dei rischi associati ai cateteri venosi centrali a permanenza incluse le infezioni gravi del circolo sanguigno, l'infusione sottocutanea è la modalità di somministrazione di elezione e l'infusione continua per via endovenosa deve essere riservata a pazienti stabilizzati con infusione sottocutanea di treprostinil che diventano intolleranti alla via sottocutanea e in cui questi rischi sono considerati accettabili. Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto è stato aggiornato con ulteriori

## Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

informazioni in merito, al fine di minimizzare il rischio di infezione del circolo sanguigno legata al catetere, nel momento in cui è necessario prescrivere Remodulin per via endovenosa. Riassumendo, si dovrà prediligere l'uso di CVC cuffiato e tunnellizzato e con un numero minimo di linee, la durata massima di utilizzo del prodotto diluito non dovrà essere superiore alle 24 ore ed è consigliato l'uso di un filtro in linea di 0,2 micron tra il tubo di infusione e il raccordo del catetere e sostituito ogni 24 ore, al momento della sostituzione del serbatoio di infusione. Sono inoltre precisate due ulteriori raccomandazioni relative alla gestione del raccordo del catetere, sia che si tratti di un sistema di infusione a setto diviso (senza ago) a circuito chiuso che di un sistema di infusione con connessione di tipo luer lock, al fine di prevenire di infezioni del circolo sanguigno da Gram negativi di origine idrica.

[Nota Informativa Importante su Pletal® \(cilostazolo\)](#) del 7 maggio 2013.

Il cilostazolo è indicato in pazienti con claudicatio intermittens per aumentare la distanza percorsa a piedi senza dolore e la distanza massima, senza dolore a riposo e senza necrosi dei tessuti periferici (arteriopatia periferica - classe Fontaine II). E' stata condotta da parte di EMA una rivalutazione di rischi e benefici associati all'uso di cilostazolo a seguito di un'analisi di tutte le segnalazioni sulla sicurezza dell'uso di cilostazolo ricevute durante i primi 18 mesi di commercializzazione in Spagna. Tali segnalazioni riguardavano soprattutto reazioni avverse cardiovascolari ed emorragiche e interazioni con altri farmaci. A seguito della rivalutazione di EMA, l'indicazione dei prodotti medicinali a base di cilostazolo è stata ristretta e sono stati aggiunti degli emendamenti relativi a posologia, controindicazioni e avvertenze:

- Il cilostazolo è riservato come trattamento di seconda linea in pazienti in cui modifiche allo stile di vita (ad es. cessazione del fumo di sigaretta, esercizio fisico) e altri interventi appropriati non sono stati in grado di indurre un sufficiente miglioramento dei sintomi di claudicatio intemittens;
- I pazienti devono essere rivalutati dopo 3 mesi e il trattamento deve essere interrotto a meno che il paziente non evidenzi un miglioramento clinicamente importante nella distanza di deambulazione/qualità della vita;
- Ai pazienti deve essere raccomandato di assumere cilostazolo 30 minuti prima di colazione e cena. La dose standard è 100 mg due volte al giorno; la riduzione della dose di prodotti medicinali a base di cilostazolo a 50 mg due volte al giorno è appropriata in alcune situazioni, ad es. quando i pazienti sono trattati con altri farmaci forti inibitori di CYP3A4 o CYP2C19;
- Il cilostazolo è controindicato in pazienti che assumono due o più farmaci aggiuntivi anti-aggreganti/anticoagulanti. In pazienti con angina instabile o che hanno avuto un infarto del miocardio/intervento coronarico negli ultimi 6 mesi e in pazienti con un'anamnesi di tachiaritmia grave.

**Dipartimento Farmaceutico Interaziendale  
Coordinamento di Farmacovigilanza**

---

**[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/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,



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

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)