

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale  
Coordinamento di Farmacovigilanza

## FARMACOVIGILANZA

Comunicato Sicurezza Farmaci – Dicembre 2014



*In questo numero:* Repiscan (regadenoson), trattamenti sperimentali per Ebola, Micofenolato mofetile, Procoralan/Corlenter (ivabradina cloridrato), farmaci contenenti valproato, Tecfidera (dimetilfumarato), Minocin (minociclina).

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

[Nota Informativa Importante su Rapiscan \(regadenoson\)](#) del 18 dicembre 2014.

Rapiscan (regadenoson) è un vasodilatatore coronarico selettivo da utilizzarsi solo a scopo diagnostico come agente di stress farmacologico per l'imaging di perfusione miocardica con radionuclidi in pazienti adulti incapaci di sottoporsi a test da sforzo adeguato.

Sono stati segnalati casi di accidenti cerebrovascolari, alcuni conseguenti a incrementi clinicamente significativi della pressione arteriosa, ipotensione severa o peggioramento della fibrillazione atriale.

Per tale motivo, l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA) richiamano gli operatori sanitari sulla necessità di valutare l'opportunità di posticipare la somministrazione del farmaco in pazienti con ipertensione non controllata oppure di usare tale medicinale con cautela in pazienti a rischio di ipotensione grave ma anche con storia di fibrillazione atriale.

Negli studi clinici sono stati osservati un aumento della pressione arteriosa sistolica (>50 mm Hg) nello 0,7% dei pazienti e un aumento di quella diastolica (>30 mm Hg) nello 0,5 dei pazienti. Per la maggior parte, questi incrementi si sono risolti nell'arco di 10-15 minuti ma, in alcuni casi, erano ancora presenti dopo 45 minuti dopo la prima somministrazione.

Per quanto riguarda il rischio di convulsioni provocate dal suddetto farmaco, da una valutazione di recenti casi è emerso che la somministrazione di aminofillina a scopo attenuante, può invece prolungare una crisi compulsiva oppure provocare delle crisi multiple. Pertanto, la somministrazione di aminofillina allo scopo di far cessare le crisi convulsive indotte da rogadofenoson non è raccomandata.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto è stato aggiornato coerentemente con le informazioni sopra riportate.

## Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

### [Comunicazione EMA sui trattamenti sperimentali per Ebola](#) del 16 dicembre 2014.

L'EMA sta effettuando una revisione dei trattamenti sperimentali per Ebola come contributo complessivo alla risposta globale per l'epidemia di Ebola nell'Africa Occidentale. Il primo *interim report* pubblicato include informazioni su sette medicinali sperimentali rivolti al trattamento di pazienti infettati dal virus Ebola: BCX4430 (Biocryst), Brincidofovir (Chimerix), Favipiravir (Fujifilm Corporation/Toyama), TKM-100802 (Tekmira), AVI-7537 (Sarepta), ZMapp (Leafbio Inc.), Anti-Ebola F (ab')<sub>2</sub> (Fab'entech). La quantità di dati disponibili dei suddetti è molto variabile: per alcuni composti non ci sono dati disponibili derivati dall'uso nell'uomo, un modesto numero di trattamenti è stato somministrato a pazienti durante l'attuale epidemia come uso compassionevole mentre altri sono già stati studiati nell'uomo ma per malattie virali differenti da quella in questione. Per questi motivi sono necessarie maggiori informazioni su sicurezza ed efficacia per una solida valutazione scientifica.

### [Nota Informativa Importante su Micofenolato mofetile](#) del 12 dicembre 2014.

Micofenolato mofetile è un pro-farmaco immunosoppressore, completamente convertito nella forma attiva (acido micofenolico), che possiede un potente effetto citostatico sui linfociti B e T. Sono stati **riportati casi di ipogammaglobulinemia e bronchiectasie nei pazienti trattati con tale farmaco, in associazione con altri immunosoppressori.**

L'ipogammaglobulinemia è spesso associata a infezioni ricorrenti e deve essere controllata con il monitoraggio delle immunoglobuline sieriche. AIFA ed EMA intendono informare sulle avvertenze riguardanti i rischi sopra descritti che riferiscono a tutti i prodotti contenenti acido micofenolico come principio attivo. **In caso di ipogammaglobulinemia prolungata è opportuno sostituire il micofenolato con un altro immunosoppressore per il ritorno a valori normali di IgG sieriche. La formazione di bronchiectasie invece è stata spesso associata a tosse produttiva persistente ed infezioni ricorrenti delle vie aeree superiori ed è stata confermata dalla tomografia computerizzata ad alta risoluzione del torace.**

### [Nota Informativa Importante su Procoralan/Corlontor \(ivabradina cloridrato\)](#) del 10 dicembre 2014.

Corlontor e Procoralan sono medicinali identici che contengono il principio attivo ivabradina. Corlontor/Procoralan è usato per trattare i sintomi di angina stabile a lungo termine in adulti con malattia coronarica, che hanno un ritmo cardiaco normale. Corlontor/Procoralan viene utilizzato anche nei pazienti con insufficienza cardiaca a lungo termine che hanno un ritmo cardiaco normale, ma la cui frequenza cardiaca è di almeno 75 battiti al minuto.

La ditta titolare di AIC, in accordo con AIFA ed EMA, ha emesso **nuove raccomandazioni sull'utilizzo di ivabradina al fine di minimizzare il rischio di eventi cardiovascolari e bradicardia severa.** Di seguito le nuove raccomandazioni:

– Il trattamento con il farmaco nei pazienti con angina cronica deve essere iniziato solo se la frequenza cardiaca a riposo è superiore o uguale a 70 bpm.

## Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

- Ivabradina deve essere interrotta se i sintomi dell'angina non migliorano entro 3 mesi.
- L'uso concomitante di ivabradina con verapamile o diltiazem è adesso controindicato.
- Prima di iniziare il trattamento o quando si considera una titolazione della dose, la frequenza cardiaca deve essere monitorata frequentemente, includendo misurazioni ripetute della frequenza cardiaca, un ECG o un monitoraggio nelle 24 ore.
- Il rischio di sviluppare fibrillazione atriale è più alto nei pazienti trattati con ivabradina. Si raccomanda un regolare monitoraggio clinico per l'insorgenza di fibrillazione atriale. Se durante il trattamento compare fibrillazione atriale, il bilancio tra i benefici e i rischi del proseguimento del trattamento con ivabradina deve essere attentamente riconsiderato.

In aggiunta a tali raccomandazioni, verranno riportate ulteriori informazioni inerenti l'utilizzo di ivabradina esclusivamente per l'angina pectoris in quanto ivabradina non ha mostrato benefici sugli esiti cardiovascolari nei pazienti con angina sintomatica. Le raccomandazioni sopra descritte sono risultate dello studio SIGNIFY.

In conclusione, si ricorda ai medici quanto segue:

- Nel trattamento sintomatico dei pazienti con angina, ivabradina è indicata negli adulti che sono intolleranti o che hanno una contro-indicazione all'uso di beta-bloccanti, o in associazione ai beta-bloccanti nei pazienti non adeguatamente controllati con una dose ottimale di beta-bloccante.
- La dose iniziale di ivabradina non deve superare 5 mg due volte al giorno.
- Se il paziente è ancora sintomatico dopo tre o quattro settimane di trattamento, la dose può essere aumentata a 7,5 mg due volte al giorno se la dose iniziale è ben tollerata e se la frequenza cardiaca a riposo rimane a 60 bpm. L'effetto dell'aumento della dose sulla frequenza cardiaca deve essere attentamente monitorato.
- La dose di mantenimento di ivabradina non deve superare 7,5 mg due volte al giorno.
- Se durante il trattamento, la frequenza cardiaca a riposo si riduce al di sotto dei 50 bpm oppure se il paziente riferisce sintomi collegati a bradicardia, la dose deve essere ridotta, considerando anche la dose più bassa di 2,5 mg due volte al giorno. Dopo la riduzione della dose, la frequenza cardiaca deve essere monitorata. Il trattamento deve essere interrotto se la frequenza cardiaca si mantiene sotto i 50 bpm oppure se persistono i sintomi di bradicardia nonostante la riduzione della dose.

[Nota Informativa Importante sui farmaci contenenti valproato](#) del 5 dicembre 2014.

Il valproato è un farmaco utilizzato per il trattamento dell'epilessia e del disturbo bipolare.

AIFA ed EMA in accordo con i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio intendono rafforzare le avvertenze relative all'utilizzo dei medicinali contenenti valproato per il trattamento dell'epilessia o dei disturbi bipolari nelle donne in gravidanza o in età fertile. Il valproato infatti è associato ad un rischio dose-dipendente di eventi avversi della gravidanza sia quando è assunto da solo che in combinazione con altri farmaci, pertanto, non deve essere prescritto né alle gravide, né alle bambine, adolescenti, donne in età fertile a meno che altri trattamenti abbiano dimostrato

## Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

**di essere inefficaci o non siano tollerati.** Inoltre, l'esposizione al valproato in utero determina un elevato rischio di **gravi disordini dello sviluppo nel bambino:** difficoltà nel parlare, camminare, capacità intellettive basse, problemi di memoria, maggior probabilità di sviluppare disordini quali autismo e disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD). **Il trattamento con valproato deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nella gestione dell'epilessia o dei disturbi bipolari.** E' necessario **valutare attentamente i benefici del trattamento con valproato rispetto ai possibili rischi quando si prescrive valproato per la prima volta, durante i controlli di routine del trattamento, quando le bambine raggiungono l'età della pubertà e quando le donne pianificano una gravidanza.** Se il trattamento con valproato viene proseguito in gravidanza è necessario usare **il dosaggio minimo efficace, suddividere la dose giornaliera in diverse piccole dosi da assumere durante il giorno, avviare un monitoraggio prenatale specialistico per controllare lo sviluppo fetale.** Un supplemento di folati prima della gravidanza può ridurre il rischio di insorgenza di difetti del tubo neurale, ma non è dimostrata la prevenzione dei difetti congeniti o di malformazioni connesse al valproato. Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto è stato aggiornato coerentemente con le informazioni sopra riportate.

**[Nota Informativa Importante su Tecfidera \(dimetilfumarato\)](#)** del 3 dicembre 2014.

Tecfidera (dimetilfumarato) è autorizzato per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente. Tra i suoi effetti avversi noti vi è la **linfocitopenia**, con una riduzione delle conte linfocitarie anche del 30% circa. La ditta Biogen Idec, in accordo con EMA, comunica che nell'ottobre 2014 si è verificato un primo **caso fatale di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) in corso di linfocitopenia severa e prolungata associata all'uso prolungato di Tecfidera.** La leucoencefalopatia multifocale progressiva è una grave infezione cerebrale causata dal virus JC e si manifesta con sintomi simili alla sclerosi multipla. **I pazienti in trattamento con Tecfidera devono essere monitorati regolarmente per rilevare i segni e sintomi della disfunzione neurologica ed eseguire ad intervalli ravvicinati la valutazione dell'emocromo e della conta linfocitaria.** Biogen Idec lavorerà con EMA per valutare le appropriate modifiche alle informazioni per la prescrizione, aggiungendo ulteriori indicazioni sulla gestione della linfocitopenia severa e prolungata e sul rischio di PML.

**[Nota Informativa Importante su Minocin \(minociclina\)](#)** del 2 dicembre 2014.

Minocin (minociclina) è una tetraciclina indicata nelle infezioni causate da microrganismi gram-positivi e gram-negativi che interessano la cute, le vie urinarie, i tessuti molli, l'orecchio, la gola, gli occhi. In particolare, viene somministrata per le forme moderate e gravi di acne vulgaris ad un dosaggio massimo di 400 mg/die per 12 settimane. **Sono stati riscontrati 41 casi di sindrome di DRESS (grave reazione al farmaco caratterizzata da eruzione cutanea, febbre, eosinofilia, linfadenopatia, coinvolgimento degli organi interni e morte nel 10% dei casi), soprattutto nei trattamenti prolungati con Minocin, in particolare nel trattamento dell'acne vulgaris in pazienti con fototipo elevato.** Questo fenomeno può essere correlato alla maggiore presenza di melanina nei

## Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

suddetti individui, condizione che determina la formazione di complessi melanina-minociclina, con aumento del rischio di comparsa della sindrome di DRESS. Tuttavia **i benefici di Minocin continuano a superare i rischi purchè siano rispettati la posologia e il periodo di trattamento descritti nel RCP del prodotto. Pertanto, il medicinale va utilizzato con cautela nei pazienti con fototipo V e VI e sospeso in caso di comparsa dei sintomi di DRESS.** AIFA, in accordo con la ditta titolare di AIC, comunica che si provvederà all'aggiornamento del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e del Foglietto Illustrativo con l'aggiunta delle informazioni inerenti i tempi del trattamento per l'acne e per le infezioni batteriche, l'inserimento della sindrome di DRESS tra gli effetti indesiderati, il monitoraggio dei pazienti in trattamento e la sospensione del farmaco in caso di sindrome di DRESS.

---

### **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://www.saluter.it/documentazione/materiale-informativo/schede-informative/pillole-di-sicurezza/pillole\\_sicurezza\\_2\\_e\\_3\\_novembre2013.pdf/view](http://www.saluter.it/documentazione/materiale-informativo/schede-informative/pillole-di-sicurezza/pillole_sicurezza_2_e_3_novembre2013.pdf/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 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 (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;**

**Dipartimento Farmaceutico Interaziendale  
Coordinamento di Farmacovigilanza**

- esposizione per motivi professionali.

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 inoltro.

Le segnalazioni vanno inviate al Responsabile di Farmacovigilanza delle Aziende sanitarie di appartenenza agli indirizzi sottoriportati.

Cordialmente,

Dott.ssa Rossella CARLETTI  
Responsabile di Farmacovigilanza

Coordinamento di Farmacovigilanza	
Azienda Ospedaliero–Universitaria Tel: 0532/237605 <a href="mailto:farmacovigilanza@ospfe.it">farmacovigilanza@ospfe.it</a>	Azienda USL Tel: 0532/235948 <a href="mailto:farmacovigilanza@ausl.fe.it">farmacovigilanza@ausl.fe.it</a>