

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale  
Coordinamento di Farmacovigilanza

## FARMACOVIGILANZA

### Comunicato Sicurezza Farmaci – Maggio 2014



*In questo numero:* budesonide, Invirase (saquinavir), farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina, Crixivan, Idrossizina, Corlentor/Procoralan.

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

[Nota Informativa Importante su budesonide](#) del 28 maggio 2014.

Budesonide è un glucocorticoide indicato, come spray nasale, nelle riniti allergiche stagionali, riniti perenni allergiche e non allergiche, e nel trattamento o prevenzione della poliposi nasale.

**L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) desidera richiamare l'attenzione sulla corretta prescrizione e dispensazione nei bambini dei medicinali contenenti budesonide nella forma farmaceutica sospensione da nebulizzare poiché ha ricevuto segnalazione di un possibile rischio di confusione e nella relativa dispensazione da parte del farmacista.**

Attualmente sono presenti sul mercato più prodotti medicinali contenenti budesonide in fiale per aerosol e alcuni di essi riportano nella denominazione la quantità di principio attivo espressa in mg (0,25 mg e 0,5 mg) su unità di volume (1 ml) mentre altri riportano la quantità doppia di principio attivo (0,5 e 1,0 mg) riferita però al volume totale del contenitore che è di 2 ml. In entrambi i casi, le confezioni contengono 20 contenitori monodose da 2 ml.

AIFA si è già attivata per aggiornare e uniformare la denominazione dei prodotti medicinali coinvolti affinché negli stampati (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Foglio Illustrativo ed Etichette) la quantità di principio attivo sia espressa, per tutti, per unità di volume.

Alla luce di quanto sopra **si raccomanda ai medici di specificare sempre, all'atto della prescrizione nei bambini, il dosaggio di budesonide per unità di volume**, ad es. budesonide 0.25 mg/ml, in accordo con la posologia pediatrica indicata al paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione" del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali contenenti budesonide, nella forma farmaceutica sospensione da nebulizzare.

**Si raccomanda inoltre ai farmacisti, all'atto della dispensazione, di prestare attenzione alle prescrizioni pediatriche di budesonide sospensione da nebulizzare e, in particolare, alla quantità del principio attivo prescritta, in riferimento al volume.**

**Dipartimento Farmaceutico Interaziendale  
Coordinamento di Farmacovigilanza**

**[Nota Informativa Importante su Invirase \(saquinavir\)](#)** del 26 maggio 2014.

Invirase è indicato per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1. La ditta titolare di AIC (Roche), in accordo con l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA) informa in merito a **nuove raccomandazioni per il monitoraggio ECG dei pazienti naive al trattamento che assumono Invirase® (saquinavir) sottolineando la necessità del monitoraggio ECG dopo l'inizio della terapia con saquinavir/ritonavir, specificandone la tempistica raccomandata.**

Elevate concentrazioni plasmatiche di saquinavir sono associate a un rischio di prolungamento dell'intervallo QT potenzialmente grave. È stato dimostrato che l'esposizione a saquinavir è maggiore rispetto a quanto atteso durante il primo giorno di trattamento con saquinavir/ritonavir alla dose di 1000/100 mg due volte al giorno. Successivamente i livelli di saquinavir diminuiscono (in conseguenza alla graduale induzione del CYP3A4 da parte di ritonavir). Pertanto, è stato deciso che durante la prima settimana di trattamento saquinavir/ritonavir deve essere somministrato alla dose di 500/100 mg due volte al giorno.

In precedenza, per i pazienti che iniziavano la terapia alla dose piena di 1000/100 mg due volte al giorno, si raccomandava di eseguire un ECG dopo 3-4 giorni di trattamento con Invirase, in base al tempo del prolungamento QT massimo indotto da saquinavir. Un recente studio ha dimostrato, però, che con le nuove raccomandazioni relative al regime terapeutico il prolungamento QT massimo si verifica intorno al giorno 10. Pertanto, la tempistica raccomandata per il controllo ECG è stata modificata.

Queste nuove raccomandazioni sono state inserite nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di Invirase®.

In sintesi:

- **Prolungamenti dose-dipendenti degli intervalli QT e PR sono stati precedentemente osservati in volontari sani che hanno assunto Invirase potenziato con ritonavir;**
- **I pazienti naive al trattamento con infezione da HIV-1 devono assumere una dose iniziale ridotta di 500 mg di Invirase due volte al giorno per i primi sette giorni, successivamente incrementata alla dose standard di 1000 mg due volte al giorno (sempre in associazione con 100 mg di ritonavir due volte al giorno e agenti antiretrovirali adeguati);**
- **Per i pazienti naive al trattamento l'ECG, oltre che al basale, deve essere eseguito dopo circa 10 giorni di terapia, nel giorno in cui la media massima del prolungamento QTcF raggiunge i valori di picco;**
- **Per i pazienti già in trattamento con Invirase/ritonavir (1000/100 mg due volte al giorno) le raccomandazioni relative al monitoraggio ECG rimangono invariate.**

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale  
Coordinamento di Farmacovigilanza

[Comunicazione EMA su farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina \(RAS\)](#) del 23 maggio 2014.

**Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha approvato le restrizioni alla combinazione di diverse classi di farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina (RAS), un sistema ormonale che controlla la pressione del sangue e il volume dei fluidi nel corpo. Questi medicinali (chiamati agenti ad azione RAS) appartengono a tre classi principali: bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB, noti anche come sartani), inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) ed inibitori diretti della renina come aliskiren. La combinazione di due medicinali appartenenti ad una qualsiasi di queste classi non è raccomandata e, in particolare, a pazienti con problemi renali dovuti al diabete (nefropatia diabetica) non devono essere somministrati un sartano con un ACE-inibitore.** Quando si ritiene assolutamente necessaria la combinazione di questi medicinali (doppio blocco), questa deve essere effettuata sotto la supervisione di uno specialista con un attento monitoraggio della funzione renale, dei fluidi, dell'equilibrio salino e della pressione sanguigna. Ciò include l'uso autorizzato di ARB quali candesartan o valsartan come terapia aggiuntiva agli ACE-inibitori nei pazienti con insufficienza cardiaca che richiedono una tale associazione. La combinazione di aliskiren con un ARB o un ACE-inibitore è rigorosamente controindicata nei pazienti con insufficienza renale o diabete.

Il parere del CHMP conferma le raccomandazioni formulate dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA nell'aprile 2014, a seguito della valutazione delle evidenze derivanti da alcuni ampi studi in pazienti con disturbi cardiaci e circolatori preesistenti, o con diabete di tipo 2. Questi studi hanno evidenziato che **la combinazione di un sartano con un ACE-inibitore è stata associata ad un aumentato rischio di iperkaliemia (aumento del potassio nel sangue), danni renali o bassa pressione sanguigna rispetto all' utilizzo del medicinale in monoterapia.** Inoltre, non sono stati osservati significativi benefici dal doppio blocco in pazienti senza insufficienza cardiaca ed è stato valutato che i benefici superano i rischi solo in un gruppo selezionato di pazienti con insufficienza cardiaca in cui altri trattamenti non sono risultati adeguati. La rivalutazione delle evidenze relative a tutti i medicinali ad azione RAS ha supportato le conclusioni di una precedente revisione EMA riguardante specificamente medicinali contenenti aliskiren.

[Nota Informativa Importante su Crixivan](#) del 9 maggio 2014.

Crixivan è un antiretrovirale a base di indinavir indicato per il trattamento dell'HIV.

**La ditta titolare di AIC ritira dal commercio, per motivi non legati alla sua sicurezza, il medicinale Crixivan 400 mg capsule rigide.**

Crixivan è stato immesso sul mercato nel 1996. In tale epoca la disponibilità di Crixivan ha apportato un significativo beneficio ai pazienti HIV positivi rispetto ai trattamenti allora disponibili. Dal 1996 ad oggi, la ricerca scientifica ha permesso l'introduzione di numerosi altri farmaci, quali inibitori delle proteasi, inibitori delle integrasi e inibitori delle transcriptasi inverse, che hanno

## Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

cambiato l'armamentario terapeutico per la lotta all'infezione da HIV. Poiché è plausibile che i pochi pazienti oggi in terapia ancora con il Crixivan siano virologicamente soppressi e quindi considerati stabili, si segnalala quanto riportato nelle ultime Linee Guida Italiane per la gestione del paziente con Infezione da HIV (pubblicate a novembre 2013) relativamente alla eventualità di cambio di terapia:

- nei pazienti con infezione da HIV, nella situazione in cui si prevede un cambio di terapia per semplificazione o tossicità la viremia andrebbe misurata al momento del cambio della terapia, quindi entro 2-4 settimane dal cambio, e poi a distanza regolare di 3-4 mesi fino ad un anno dal cambio della terapia, al fine di confermare l'efficacia del nuovo regime.

Tale comunicazione ha, quindi, l'obiettivo di permettere prima della dismissione dal commercio di Crixivan, di poter effettuare per i pazienti attualmente in terapia con il farmaco uno switch terapeutico ad altro regime. Si sottolinea inoltre la necessità di non iniziare alcun trattamento con Crixivan per nuovi pazienti.

### Comunicazione EMA su Idrossizina del 9 maggio 2014.

I medicinali contenenti idrossizina sono stati approvati nella maggior parte dei paesi dell'UE per diverse indicazioni, tra cui disturbi d'ansia, come premedicazione prima di un intervento chirurgico, per il sollievo da prurito, e per disturbi del sonno.

L'EMA, su richiesta dell'Agenzia Ungherese dei Farmaci (GYEMSZI - OGYI), ha avviato una revisione dei medicinali contenenti idrossizina a causa degli effetti indesiderati di questi medicinali sul cuore. I dati di monitoraggio sulla sicurezza dei farmaci (farmacovigilanza), e studi sperimentali pubblicati hanno identificato un potenziale aumento del rischio di alterazioni dell'attività elettrica del cuore e aritmie.

L'EMA esaminerà i dati disponibili sui benefici e sui rischi dei medicinali contenenti idrossizina per tutte le indicazioni autorizzate, ed esprimerà un parere sulle autorizzazioni all'immissione in commercio di questi medicinali in tutta l'UE.

### Comunicazione EMA su Corlantor/Procoralan del 9 maggio 2014.

Corlantor e Procoralan sono medicinali identici che contengono il principio attivo ivabradina. Corlantor/Procoralan è usato per trattare i sintomi di angina stabile a lungo termine in adulti con malattia coronarica, che hanno un ritmo cardiaco normale. Corlantor/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.

L'EMA ha avviato una rivalutazione del medicinale Corlantor/Procoralan (ivabradina) in seguito ai risultati preliminari dello studio SIGNIFY, che doveva valutare se il trattamento con Corlantor/Procoralan nei pazienti con malattia coronarica riduce il tasso di eventi cardiovascolari (come l'infarto) se confrontato con placebo (trattamento terapeuticamente inattivo). Nello studio i

## Dipartimento Farmaceutico Interaziendale Coordinamento di Farmacovigilanza

pazienti hanno ricevuto fino a 10 mg due volte al giorno, che è un quantitativo superiore alla dose massima giornaliera attualmente autorizzata (7,5 mg due volte al giorno), e i risultati hanno mostrato un piccolo ma significativo aumento del rischio combinato di morte cardiovascolare o attacco cardiaco non fatale con il medicinale in un sottogruppo di pazienti affetto da angina sintomatica (Canadian Cardiovascular Society classe II – IV) .

L'EMA valuterà ora l'impatto dei dati provenienti dallo studio SIGNIFY sul rapporto beneficio/rischio di Corlentor/Procoralan ed esprimerà un parere circa l'autorizzazione all'immissione in commercio, se debba essere mantenuta, modificata, sospesa o revocata in tutta l'Unione Europea.

---

### 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, 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>