



AIFA – Nota Informativa Importante sugli inibitori SGLT2.

Il canagliflozin è un inibitore del trasportatore di membrana sottotipo 2 della proteina di trasporto selettivo del sodio glucosio (SGLT2), che è responsabile per almeno il 90% del riassorbimento del glucosio nel rene; blocca il riassorbimento del glucosio dal rene, aumentando l'escrezione di glucosio e abbassandone quindi i livelli ematici nelle persone affette da diabete. Alla classe degli inibitori del SGLT2 appartengono anche dapagliflozin ed empagliflozin.

I farmaci inibitori del SGLT2 in commercio in Italia sono i seguenti: INVOKANA® (canagliflozin), VOKANAMET® (canagliflozin/metformina), FORXIGA® (dapagliflozin), XIGDUO® (dapagliflozin /metformina), JARDIANCE® (empagliflozin), SYNJARDY® (empagliflozin /metformina).

In uno studio clinico con canagliflozin (CANVAS - studio in corso a lungo termine sugli esiti cardiovascolari) è stata riscontrata un'incidenza due volte superiore di casi di amputazione a livello degli arti inferiori (soprattutto a carico delle dita del piede).

Il rischio nei gruppi trattati con canagliflozin è risultato 6 per 1.000 anni-paziente, rispetto a 3 per 1.000 anni-paziente in quelli trattati con placebo. Questo rischio aumentato è stato osservato indipendentemente da fattori di rischio predisponenti, sebbene il rischio assoluto fosse maggiore nei pazienti con precedenti amputazioni, presenza di malattia vascolare periferica o di neuropatia. Non è stata osservata una correlazione dose-risposta.

Quanto osservato è attualmente oggetto di indagine e il meccanismo alla base di questi eventi non è ancora noto. Tuttavia, la disidratazione e la deplezione di volume potrebbero svolgere un ruolo nello sviluppo di questi eventi.

Agli operatori sanitari si ricorda che nei pazienti trattati con canagliflozin (*ma anche dapagliflozin ed empagliflozin*).

- è importante seguire una routinaria cura preventiva del piede come da linee guida standard sul diabete;
- si devono monitorare attentamente i pazienti con fattori di rischio per amputazione, ad esempio pazienti con amputazioni precedenti, con malattia vascolare periferica o neuropatia;
- si deve iniziare il trattamento precoce dei problemi del piede che includono, ma non solo, ulcerazioni, infezioni, nuovo dolore o alterazioni della sensibilità;
- come misura precauzionale, occorre prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con canagliflozin nei pazienti che sviluppano una complicanza significativa, come ulcera cutanea alle estremità degli arti inferiori, osteomielite o cancrena, almeno fino a quando la condizione si è risolta ma comunque continuando a controllare strettamente la situazione;
- monitorare i pazienti per segni e sintomi di perdita di acqua e sali, verificare che l'idratazione sia sufficiente a prevenire la riduzione del volume plasmatico, in accordo con le raccomandazioni delle informazioni sul prodotto, tenendo conto che l'uso di diuretici può ulteriormente aggravare la disidratazione.

Gli operatori sanitari dovrebbero anche consigliare i pazienti su:

- importanza della routinaria cura preventiva del piede;
- importanza di informare l'operatore sanitario se si sviluppano ulcerazioni, alterazione della colorazione, nuovo dolore alle estremità inferiori o alterazioni della sensibilità;
- importanza dell'idratazione al fine della riduzione del rischio di amputazioni.

Nota Informativa Importante.

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/NII_canagliflozin.pdf



Comunicazione EMA

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/IT_agg_canaglifozin.pdf

AIFA – Nota Informativa Importante su riociguat (Adempas®).

L'uso di riociguat è approvato per l'uso in pazienti con ipertensione polmonare tromboembolica cronica (CTEPH) inoperabile di classe funzionale (FC) WHO II-III o CTEPH persistente o recidivante dopo intervento chirurgico e in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare (PAH) FC WHO II-III.

Riociguat non è autorizzato per il trattamento dell'ipertensione polmonare associata a polmoniti interstiziali idiomatiche (PH-IIP). Lo studio RISE-IIP di recente è stato interrotto precocemente su raccomandazione del Comitato di Controllo dei Dati Clinici (DMC – Data Monitoring Committee). Una valutazione dei risultati ad interim effettuata dall'EMA ha concluso che il bilancio beneficio-rischio di riociguat nei pazienti con PH-IIP è negativo.

Pertanto, i pazienti con ipertensione polmonare associata a polmoniti interstiziali idiomatiche (PH-IIP) non devono essere trattati con riociguat. Negli eventuali pazienti con PH-IIP in terapia con riociguat, il trattamento deve essere interrotto e le condizioni cliniche devono essere attentamente monitorate.

Il profilo beneficio-rischio di riociguat nelle indicazioni approvate rimane positivo.

Nota Informativa Importante

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/NII_Adempas_04.07.2016.pdf

Comunicazione EMA

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/IT_Adempas_24.06.2016.pdf

EMA – Comunicazione su Noxafil® (posaconazolo).

Noxafil® è un farmaco antifungino che contiene posaconazolo, un principio attivo appartenente al gruppo degli antimicotici triazolici. È disponibile in soluzione per infusione endovenosa, ma anche come compresse e sospensione per uso orale. Viene usato, quando altri farmaci non funzionano o non possono essere somministrati, per il trattamento di adulti con gravi infezioni fungine invasive come aspergillosi, fusariosi, cromoblastomicosi, micetoma o coccidioomicosi. Viene utilizzato anche in pazienti con deficit del sistema immunitario per il trattamento del mughetto o per la prevenzione delle infezioni fungine invasive.

Noxafil® compresse e sospensione orale non sono interscambiabili a causa delle differenze tra queste due formulazioni nella frequenza del dosaggio, somministrazione con cibo e concentrazione plasmatica di farmaco raggiunta. Il dosaggio orale raccomandato è di 300 mg al giorno per le compresse (dopo una dose di carico di 300 mg due volte al giorno, il primo giorno) e 200 mg tre o quattro volte al giorno (da 600 a 800mg al giorno) per la sospensione orale.

Errori terapeutici sono stati segnalati dopo la sostituzione errata, con conseguente sovra o sotto dosaggio e relative tossicità dose-correlata o mancanza di efficacia.

È importante che la posologia e il dosaggio siano specificati in maniera chiara al momento della prescrizione, e che i farmacisti garantiscano la dispensazione corretta della formulazione prescritta.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il Foglio Illustrativo di Noxafil® sono in fase di aggiornamento per rafforzare le avvertenze sulle differenze tra le due formulazioni; i confezionamenti esterni saranno rivisti per differenziarli ulteriormente e per inserire un'avvertenza circa la non sostituibilità delle due formulazioni senza adeguamento della dose.

Comunicazione EMA

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/posaconazoloIT.pdf>



EMA – Comunicazione sui retinoidi.

I retinoidi (che includono le sostanze attive acitretina, adapalene, alitretinoina, bexarotene, isotretinoina, tazarotene e tretinoina) sono derivati della vitamina A disponibili in capsule da assumere per bocca o come crema o gel da applicare sulla pelle.

I retinoidi assunti oralmente sono usati per il trattamento di varie forme di acne grave, grave eczema alle mani che non risponde al trattamento con i corticosteroidi, gravi forme di psoriasi e altre condizioni della pelle, e per alcuni tipi di tumore. I retinoidi topici sono usati per trattare varie forme di condizioni della pelle che includono l'acne da lieve a moderata.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha iniziato una revisione dei medicinali contenenti retinoidi allo scopo di valutare le misure attualmente in essere per la prevenzione delle gravidanze e per la minimizzazione del rischio di disordini neuropsichiatrici.

I retinoidi per uso orale possono avere effetti dannosi sul nascituro. Questi medicinali non possono pertanto essere utilizzati nelle donne in gravidanza; in Europa sono stati istituiti degli specifici programmi di prevenzione delle gravidanze (PPP). Per i retinoidi topici, le evidenze di questi effetti sono meno robuste; comunque, viene generalmente raccomandato che queste medicine non debbano essere utilizzate in gravidanza.

Sebbene i PPP abbiano aiutato a ridurre il numero di gravidanze nelle donne che assumono retinoidi orali, si verificano tuttavia ancora dei casi. Una recente analisi dell'efficacia dei PPP per l'isotretinoina, che ha considerato i dati post-marketing e gli studi pubblicati, ha sollevato dubbi sulla reale aderenza nella pratica reale ai PPP, e sulla disomogeneità di questi a livello EU. Sono anche stati sollevati dubbi sulle misure in essere per la prevenzione delle gravidanze per i retinoidi topici.

A seguito della richiesta dell'Agenzia dei Medicinali del Regno Unito, il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA riesaminerà le misure attualmente in essere per la prevenzione delle gravidanze, incluse le avvertenze e le raccomandazioni presenti nelle informazioni per il prodotto di tutti i medicinali contenenti retinoidi, per assicurare che siano efficaci ed appropriate.

Il PRAC riesaminerà anche il rischio di disordini neuropsichiatrici quali depressioni, ansia, disordini psicotici e comportamento suicidario associato all'uso dei retinoidi. Nelle informazioni sul prodotto di alcuni di questi medicinali sono già presenti avvertenze su questo rischio potenziale. Il Comitato rivaluterà queste avvertenze per assicurare che riflettano le evidenze disponibili sia per i retinoidi orali, sia per quelli topici.

Comunicazione EMA

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Retinoid_medicines_EMA_referral_IT_08.07.2016.pdf

EMA – Comunicazione su idelalisib (Zydelig®).

Il Comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha completato la revisione di idelalisib, confermando che i benefici del medicinale sono superiori ai suoi rischi nel trattamento di due tipi di tumori del sangue, la leucemia linfocitica cronica (LLC) e il linfoma follicolare.

Il PRAC, tuttavia, ha confermato che vi è un rischio di gravi infezioni con Zydelig, tra cui la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* e ha aggiornato le raccomandazioni per gestire questo rischio reso noto all'inizio del riesame.

Per prevenire la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, il Comitato raccomanda che a tutti i pazienti trattati con Zydelig® siano somministrati antibiotici durante il trattamento, fino a 2-6 mesi dopo l'interruzione della terapia. I pazienti



dovrebbero essere monitorati per eventuali infezioni e sottoposti a regolari esami del sangue per la conta delle cellule bianche, perché bassi valori possono aumentare il rischio di infezione.

Zydelig® non deve essere somministrato nemmeno ai pazienti con un'infezione generalizzata.

All'inizio della revisione il PRAC aveva raccomandato come precauzione di non iniziare il trattamento con idelalisib in pazienti con LLC precedentemente non trattato le cui cellule tumorali hanno specifiche mutazioni genetiche (delezione 17p o mutazione TP53). Il PRAC ora conclude che Zydelig® può ancora essere iniziato in questi pazienti solo se non possono essere impiegati trattamenti alternativi e a condizione che siano seguite le misure concordate per prevenire il rischio di infezione.

Comunicazione EMA

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Zydelig_PRAC_recommendation_IT_08.07.2016.pdf

A CURA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA – *dott. Roberto CORGNATI*

Si coglie l'occasione per ricordare a tutti gli operatori sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Informazioni sulle procedure di segnalazione e sui modelli da compilare sono reperibili all'indirizzo web seguente:

<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/farmaceutica/farmacovigilanza>