

Al Segretario della FIMMG Regionale
Via Teodosio 33
20131 MILANO

Al Segretario dello SNAMI Regionale
Via Beatrice D'Este 10
20122 MILANO

Al Segretario della CUMI Regionale
Via Tonale 29 F
23100 SONDRIO

Al Segretario del SUMAI Regionale
Via dei Grimani, 11
20146 MILANO

Al Segretario di Federazione Medici
Via Pio II 3
20153 MILANO

Al Segretario CIPE
Via Biella, 10
00185 ROMA

Oggetto: Note AIFA informative sulla sicurezza d'uso di Cabergolina (Cabaser) e Cefaclor (Panacef).

Al fine di diffondere l'informazione agli operatori sanitari interessati all'utilizzo, alla prescrizione ed alla dispensazione dei farmaci in oggetto, si trasmettono in allegato le note AIFA relative alla loro sicurezza d'uso.

In particolare:

- Cabergolina: vengono confermate le informazioni di sicurezza d'uso riguardanti il rischio di valvulopatia cardiaca e fibrosi polmonare nei pazienti trattati per il morbo di Parkinson, già trasmesse con nota regionale n. 11498 del 12/3/2007. Vengono introdotte limitazioni prescrittive (trattamento di seconda scelta) in aggiunta

alle precauzioni d'uso già in atto come l'esecuzione dell'eccardiogramma prima e durante il trattamento e nuove modalità di prescrizione non più limitate allo specialista neurologo, ma estese anche agli specialisti in neuropsichiatria, geriatria e psichiatria.

La prescrizione sarà subordinata alla formulazione del certificato di diagnosi e piano terapeutico da parte dei sopraccitati specialisti, della validità massima di sei mesi e la prescrizione di Cabergolina a carico del SSN, potrà essere effettuata anche dal medico curante, purché in presenza del piano terapeutico specialistico.

Le nuove indicazioni prescrittive entreranno in vigore dopo pubblicazione del provvedimento in Gazzetta Ufficiale secondo i tempi previsti dal provvedimento stesso.

- **Cefaclor:** a seguito di gravi reazioni di tipo allergico, anche con esito fatale, insorte in bambini trattati con Panacef, sono state aggiornate le informazioni di sicurezza d'uso del prodotto con raccomandazione di una attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio per ogni singolo paziente, con una attenta anamnesi familiare ed individuale relativamente alla comparsa di reazioni da ipersensibilità a farmaci.

Distinti saluti.

Il Dirigente
(Luca Merlino)



**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITÀ REGOLATORIE EUROPEE
E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Aprile 2007

**CABASER (cabergolina)
1 mg, 2 mg, 4 mg compresse**

Cabergolina (CABASER®) e valvulopatia cardiaca fibrotica: informazioni importanti, incluse l'indicazione nella seconda linea, le controindicazioni per l'uso e i nuovi requisiti di monitoraggio.

Riassunto

Sull'edizione del 4 gennaio 2007 del New England Journal of Medicine (NEJM) sono stati pubblicati due studi osservazionali sull'aumento del rischio di reflusso valvolare clinicamente importante in pazienti in trattamento con pergolide o cabergolina, ma non in pazienti in trattamento con dopamino agonisti non ergo-derivati.

Egregio Dottore, Gentile Dottoressa,

desideriamo informarLa che questi risultati hanno portato ad un aggiornamento del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RPC) di cabergolina nel trattamento della malattia di Parkinson, incluso:

- **Restrizione delle indicazioni d'uso della cabergolina nel trattamento dei segni e sintomi della malattia di Parkinson al trattamento di seconda scelta in pazienti intolleranti ai farmaci non ergo-derivati o che non abbiano risposto a tale terapia, sia in monoterapia che in associazione alla levodopa in combinazione con un inibitore periferico della dopa decarbossilasi.**
- **Controindicazione in pazienti con storia di fibrosi polmonare, pericardica o retroperitoneale e/o evidenze anatomiche di valvulopatia cardiaca a qualunque livello valvolare.**
- **Avvertenza relativa alla valvulopatia fibrotica e cardiaca,**
Prima di iniziare il trattamento effettuare una valutazione cardiovascolare, comprendente un ecocardiogramma, per stabilire la potenziale presenza di una patologia valvolare silente.
Un primo ecocardiogramma deve essere effettuato entro 3-6 mesi dall'inizio della terapia, dopodiché la frequenza del monitoraggio ecocardiografico deve essere determinata su base individuale, ma sempre con una frequenza minima di 6-12 mesi.

MODALITÀ DI DISPENSAZIONE

- La prescrizione delle specialità medicinali a base di cabergolina, anche autorizzate con procedura di mutuo riconoscimento, con indicazione nella malattia di Parkinson deve essere effettuata su diagnosi e piano terapeutico dello specialista in: Neurologia, Neuropsichiatria, Geriatria e Psichiatria. Sulla base del predetto piano terapeutico con validità massima di 6 mesi, possono essere effettuate prescrizioni anche dal medico curante.

I paragrafi 4.1, 4.3, 4.4 e 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto sono stati aggiornati di conseguenza.

Le modifiche evidenziate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere Allegato) sono state concordate dalle autorità regolatorie della UE.

Per quanto riguarda l'utilizzo della cabergolina nell'iperprolattinemia e il possibile rischio di valvulopatia fibrotica e cardiaca la problematica è in fase di valutazione presso il Pharmacovigilance Working Party

Informazioni su aspetti di sicurezza

Il 4 gennaio 2007 sul *New England Journal of Medicine* (NEJM) sono stati pubblicati due studi osservazionali di Zanettini¹ e Schade² sulla correlazione tra i farmaci per la Malattia di Parkinson (dopamino agonisti) e la valvulopatia.

Zanettini ha concluso che la frequenza dei casi di reflusso valvolare clinicamente importante era aumentato significativamente nei pazienti in trattamento con i dopamino-agonisti derivati dell'ergotamina, pergolide o cabergolina, ma non nei pazienti in trattamento con dopamino-agonisti non ergo-derivati, rispetto ai soggetti di controllo. La frequenza dei casi di valvulopatia osservata da Zanettini, pari al 23,4% e 28,8% per la pergolide e la cabergolina rispettivamente, è risultata in linea con quella rilevata per la pergolide in altri studi.

Schade ha concluso che l'impiego di pergolide e cabergolina è stato associato ad un aumento del rischio di nuovi casi di reflusso cardiaco-valvolare. L'eccesso del rischio di reflusso cardiaco-valvolare segnalato con l'uso attuale di pergolide e cabergolina è stato rispettivamente di 33 e 21 ulteriori casi-paziente su 10.000 persone esposte per anno. Schade ha evidenziato che la cabergolina somministrata in dosi da 3 mg o meno o per periodi inferiori ai 6 mesi, indipendentemente dalla dose, non si è associata ad un aumento statisticamente significativo del rischio di valvulopatia. Le pubblicazioni dei lavori clinici di Zanettini e Schade ed i dati relativi agli eventi avversi spontanei raccolti da Pfizer forniscono informazioni limitate sulla regressione della valvulopatia in seguito a sospensione del trattamento con cabergolina.

A seguito della valutazione dei dati di sicurezza e delle pubblicazioni dei due lavori clinici, si è ritenuto che il rischio di valvulopatia e di reazioni avverse fibrotiche con CABASER nel trattamento della Malattia di Parkinson fosse simile a quello osservato con la pergolide. Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Cabaser è stato aggiornato in linea con quello della pergolide nei seguenti paragrafi: limitazione delle indicazioni (ovvero trattamento di seconda scelta), aggiunta di controindicazioni, aggiunta di ulteriori dettagli sulle precauzioni d'uso e ulteriori requisiti per il monitoraggio dei pazienti.

**L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto rischio beneficio favorevole nelle sue reali condizioni di impiego.
Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza.**

¹ Schade R et al. Dopamine Agonists and the Risk of Cardiac-Valve Regurgitation, *N Engl J Med* 2007; 356-29

² Zanettini R et al. Valvular Heart Disease and the Use of Dopamine Agonists for Parkinson's Disease, *N Engl J Med* 2007; 356-39

New England Journal of Medicine. 356(1):29-38. 2007 Jan 4.

Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation.

- Schade Rene, Andersohn, Frank, Suissa, Samy, Haverkamp, Wilhelm, Garbe, Edeltraut.

Department of Clinical Pharmacology, Charite Campus Mitte, Charite-Universitätsmedizin Berlin, Berlin.

BACKGROUND: Case reports and echocardiographic studies suggest that the ergot-derived dopamine agonists pergolide and cabergoline, used in the treatment of Parkinson's disease and the restless legs syndrome, may increase the risk of cardiac-valve regurgitation. **METHODS:** We used data from the United Kingdom General Practice Research Database to identify a population-based cohort comprising 11,417 subjects 40 to 80 years of age who were prescribed antiparkinsonian drugs between 1988 and 2005. We conducted a nested case-control analysis within this cohort in which each patient with newly diagnosed cardiac-valve regurgitation was matched with up to 25 control subjects from the cohort, according to age, sex, and year of entry into the cohort. Incidence-rate ratios for cardiac-valve regurgitation with the use of different dopamine agonists were estimated by conditional logistic-regression analysis. **RESULTS:** Of 31 case patients with newly diagnosed cardiac-valve regurgitation, 6 were currently exposed to pergolide, 6 were currently exposed to cabergoline, and 19 had not been exposed to any dopamine agonist within the previous year. The rate of cardiac-valve regurgitation was increased with current use of pergolide (incidence-rate ratio, 7.1; 95% confidence interval [CI], 2.3 to 22.3) and cabergoline (incidence-rate ratio, 4.9; 95% CI, 1.5 to 15.6), but not with current use of other dopaminic agonists. **CONCLUSIONS:** In this study, use of the dopamine agonists pergolide and cabergoline was associated with an increased risk of newly diagnosed cardiac-valve regurgitation. Copyright 2007 Massachusetts Medical Society.

N Engl J Med. 2007 Jan 4;356(1):6-9.

Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease.

• Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesi S, Pezzoli G.

Cardiac Rehabilitation Unit, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milan, Italy.
cardriab@icp.mi.it

BACKGROUND: Ergot-derived dopamine receptor agonists, often used in the treatment of Parkinson's disease, have been associated with an increased risk of valvular heart disease. **METHODS:** We performed an echocardiographic prevalence study in 155 patients taking dopamine agonists for Parkinson's disease (pergolide, 64 patients; cabergoline, 49; and non-ergot-derived dopamine agonists, 42) and 90 control subjects. Valve regurgitation was assessed according to American Society of Echocardiography recommendations. The mitral-valve tenting area was also measured and used as a quantitative index for leaflet stiffening and apical displacement of leaflet coaptation. **RESULTS:** Clinically important regurgitation (moderate to severe, grade 3 to 4) in any valve was found with significantly greater frequency in patients taking pergolide (23.4%) or cabergoline (28.6%) but not in patients taking non-ergot-derived dopamine agonists (0%), as compared with control subjects (5.6%). The relative risk for moderate or severe valve regurgitation in the pergolide group was 6.3 for mitral regurgitation ($P=0.008$), 4.2 for aortic regurgitation ($P=0.01$), and 5.6 for tricuspid regurgitation ($P=0.16$); corresponding relative risks in the cabergoline group were 4.6 ($P=0.09$), 7.3 ($P<0.001$), and 5.5 ($P=0.12$). The mean mitral tenting area was significantly greater in ergot-treated patients and showed a linear relationship with the severity of mitral regurgitation. Patients treated with ergot derivatives who had grade 3 to 4 regurgitation of any valve had received a significantly higher mean cumulative dose of pergolide or cabergoline than had patients with lower grades. **CONCLUSIONS:** The frequency of clinically important valve regurgitation was significantly increased in patients taking pergolide or cabergoline, but not in patients taking non-ergot-derived dopamine agonists, as compared with control subjects. These findings should be considered in evaluating the risk-benefit ratio of treatment with ergot derivatives. Copyright 2007 Massachusetts Medical Society.

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

12 Aprile 2007

**Panacef/Cefaclor: Reazioni avverse nei bambini
Aggiornamento delle informazioni di sicurezza**

Egregio Dottore / Gentile Dottoressa,

a seguito di segnalazioni di reazioni avverse gravi di tipo allergico insorte in bambini sottoposti a terapia con cefaclor/Panacef¹, in accordo con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) Valeas s.p.a. desidera informarLa in merito ad alcune modifiche che sono state apportate al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di PANACEF[®] nella sezione "Avvertenze Speciali e opportune precauzioni d'impiego" e nella sezione "Effetti indesiderati"

Anche se le reazioni segnalate sono previste in generale per gli antibiotici, una maggiore frequenza di episodi di orticaria, angioedema e shock anafilattico è stata segnalata a seguito dell'uso di Cefaclor nei bambini rispetto ad altri antibiotici somministrati per via orale. Considerato che le reazioni da ipersensibilità sono reazioni IgE mediate, riteniamo che un'accurata anamnesi familiare ed individuale ed un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio per il singolo paziente possano aiutare a prevenire tali reazioni, tenendo presente che vi sono prove di allergicità crociata tra le penicilline e le cefalosporine.

Sono stati pertanto aggiornati gli stampati in particolare il Riassunto delle Caratteristiche del prodotto è stato aggiornato nelle sezioni 4.4 Speciali avvertenze e Precauzioni d'Uso e 4.8 Effetti indesiderati con l'inserimento di quanto segue:

RCP.4.4 Prima di istituire la terapia con il Cefaclor, deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio per il singolo paziente, in particolare si raccomanda di effettuare una attenta anamnesi familiare ed individuale relativamente alla comparsa di reazioni da ipersensibilità a questo o ad altri medicinali.

Si deve attentamente valutare se il paziente è risultato precedentemente ipersensibile alle cefalosporine ed alle penicilline. I derivati della cefalosporina C dovrebbero essere somministrati con prudenza ai pazienti penicillino-sensibili. Vi sono prove di una parziale allergicità crociata tra le penicilline e le cefalosporine.

Pertanto devono essere adottate precauzioni utili a prevenire reazioni indesiderate.

Vi sono stati pazienti che hanno avuto gravi reazioni (compresa l'anafilassi) in seguito alla somministrazione di penicilline o cefalosporine, reazioni IgE mediate che si manifestano solitamente a livello cutaneo, gastroenterico, respiratorio e cardiocircolatorio.

I sintomi possono essere: ipotensione grave ed improvvisa, accelerazione e rallentamento del battito cardiaco, stanchezza o debolezza insolite, ansia, agitazione, vertigine, perdita di coscienza, difficoltà della respirazione o della deglutizione, prurito generalizzato specialmente alle piante dei piedi e alle palme delle mani, orticaria con o senza angioedema (aree cutanee gonfie e pruriginose localizzate più frequentemente alle estremità, ai genitali esterni e al viso, soprattutto nella regione degli occhi e delle labbra),

¹In Italia, oltre a Panacef, risultano autorizzate con procedura nazionale altre 31 specialità medicinali contenenti cefaclor/cefaclor monoidrato: Clorazer, Glorad, Tibifor, Kliacef, Macovan, Cefacloro Sandoz, Cefaclor della Eg S.P.A., Cefacloro Ratiopharm, Erreclor, Oralcef, Cefacloro DOC Generici, Salanir, Dorf, Lafaclor, Performer, Necloral, Valeclor, Cefacloro Merck Generics, Geniclora, Bacticef, Bactigram, Cefulton, Cefaclor della K24 Pharmaceuticals S.R.L., Selviclor, Altaclor, Cefacloro Pliva, Cefacloro ABC, Keclor, Kliacef, Takecef, Omaspir

arrossamento della cute specialmente intorno alle orecchie, cianosi, sudorazione abbondante, nausea, vomito, dolori addominali crampiformi, diarrea.

RCP 4.8: Reazioni di ipersensibilità più severe, comprese la sindrome di Stevens-Johnson, la necrosi tossica epidermica e l'anafilassi sono state raramente osservate. Sono stati segnalati molto raramente casi ad esito fatale; l'insorgenza e l'evoluzione di una reazione anafilattica grave possono essere molto rapide pertanto occorre adottare tutte le precauzioni utili a prevenire tali reazioni (vedi punto 4.4). L'anafilassi può essere osservata più facilmente in pazienti allergici alle penicilline

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto rischio beneficio favorevole nelle sue reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza.