

## COMUNICATI DI FARMACOVIGILANZA

### Comunicato Sicurezza Farmaci Aprile 2020



*“L'importante non è stabilire se uno ha paura o meno, è saper convivere con la propria paura e non farsi condizionare dalla stessa. Ecco, il coraggio è questo”.*  
Giovanni Falcone

## SINTESI DEI PIÙ RECENTI SEGNALI SULLA SICUREZZA DEI FARMACI

### Note Informative AIFA-EMA

In questo numero comunicati relativi al COVID-19:

- Comunicazione EMA sull'uso di cloroquina e idrossicloroquina nel trattamento del COVID-19
- COVID-19 - Comunicazione EMA su cloroquina e idrossicloroquina

### Altri Comunicati:

- Domande e risposte su “Informazioni per i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio riguardo alle nitrosammine”
- Nota Informativa Importante su ciproterone acetato
- L'EMA mette in guardia contro l'uso di terapie cellulari non validate scientificamente

U.O. Assistenza Farmaceutica Ospedaliera e Territoriale

- **Comunicazione EMA su Picato (ingenolo mebutato)**
- **Comunicazione EMA sui medicinali fluorouracile, capecitabina, tegafur e flucitosina**

Viene riportato sotto ciascuna Nota informativa/Comunicato il link dove poter consultare il documento pubblicato sul portale di AIFA.

## **COMUNICATI RELATIVI AL COVID-19 (APRILE 2020)**

### **Comunicazione EMA sull'uso di cloroquina e idrossicloroquina nel trattamento del COVID-19 (01/04/2020)**

L'EMA ribadisce a pazienti e operatori sanitari che la cloroquina e l'idrossicloroquina devono essere utilizzati solo negli studi clinici o nei programmi di utilizzo in emergenza per il trattamento del COVID-19. I due medicinali infatti - attualmente autorizzati per il trattamento della malaria e di alcune malattie autoimmuni - sono oggetto di studio in tutto il mondo poiché potenzialmente in grado di curare la malattia da coronavirus (COVID-19). Tuttavia, l'efficacia nel trattamento del COVID-19 non è ancora stata dimostrata negli studi e sia cloroquina che idrossicloroquina **possono avere effetti indesiderati gravi, soprattutto a dosi elevate o in associazione ad altri farmaci**. Cloroquina e idrossicloroquina sono farmaci di vitale importanza per i pazienti con patologie autoimmuni, come il lupus. È fondamentale che essi abbiano ancora la possibilità di ottenere questi medicinali e non debbano affrontare carenze dovute all'accumulo di scorte o all'uso al di fuori delle indicazioni autorizzate.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/comunicazione-ema-sull-uso-di-cloroquina-e-idrossicloroquina-nel-trattamento-del-covid-19>

### **COVID-19 - Comunicazione EMA su cloroquina e idrossicloroquina (23/04/2020)**

L'EMA richiama nuovamente l'attenzione sul rischio di gravi effetti indesiderati con cloroquina e idrossicloroquina impiegati nel contesto della pandemia in corso per il trattamento di pazienti con COVID-19. È noto che la cloroquina e l'idrossicloroquina **possono causare disturbi del ritmo cardiaco e questi possono essere aggravati se il trattamento è combinato con altri medicinali, come l'antibiotico azitromicina, che hanno effetti simili sul cuore. Oltre agli effetti indesiderati a carico del cuore, sono medicinali noti per causare potenziali problemi al fegato e ai reni, danni alle cellule nervose che possono portare a convulsioni (scosse) e riduzione dei livelli di glucosio nel sangue (ipoglicemia)**.

Questi medicinali sono impiegati nel contesto della pandemia in corso per il trattamento di pazienti con COVID-19 e valutati in studi clinici in corso. Tuttavia, i dati clinici sono ancora molto limitati e non conclusivi e gli effetti benefici di questi medicinali in COVID-19 non sono stati dimostrati. Sono necessari risultati di studi ampi e ben disegnati per trarre qualsiasi conclusione.

Si raccomanda agli operatori sanitari di monitorare attentamente i pazienti con COVID-19 che ricevono cloroquina o idrossicloroquina e di tenere conto dei problemi cardiaci preesistenti che possono rendere i pazienti più inclini a sviluppare problemi del ritmo cardiaco.

Si ricorda ai pazienti e agli operatori sanitari di **segnalare eventuali reazioni avverse** alle rispettive autorità regolatorie nazionali.

U.O. Assistenza Farmaceutica Ospedaliera e Territoriale

Nel contesto di COVID-19, questi medicinali devono essere utilizzati solo nell'ambito di studi clinici o in linea con i protocolli concordati a livello nazionale. Non devono essere utilizzati senza prescrizione medica e senza la supervisione di un medico.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/covid-19-comunicazione-ema-su-clorochina-e-idrossiclorochina>

## ALTRI COMUNICATI AIFA DI SICUREZZA

### Domande e risposte su “Informazioni per i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio riguardo alle nitrosammine” (01/04/2020)

I titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di tutti i medicinali per uso umano contenenti principi attivi farmacologicamente attivi (API) prodotti per sintesi chimica devono collaborare con i produttori di API e dei prodotti finiti al fine di valutare il rischio di presenza di nitrosammine nei loro medicinali e adottare adeguate misure di minimizzazione del rischio. **Le valutazioni sono necessarie alla luce del rilevamento di nitrosammine in alcuni medicinali contenenti sartani** e della successiva procedura di deferimento secondo Art. 31 conclusasi ad aprile 2019, nonché della fase 1 del riesame del CHMP ai sensi dell'articolo 5 (3) del Regolamento (CE) n. 726 / 2004 sulla presenza di impurezze nitrosaminiche nei medicinali per uso umano contenenti principi attivi farmacologicamente attivi da sintesi chimica.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/domande-e-risposte-su-informazioni-per-i-titolari-di-autorizzazione-all-immissione-in-commercio-riguardo-alle-nitrosammine->

### Nota Informativa Importante su ciproterone acetato (16/04/2020)

In seguito all'uso di ciproterone acetato è stata segnalata la comparsa di meningiomi (singoli e multipli), prevalentemente a dosi pari o superiori a 25 mg/die. Tale rischio aumenta con l'aumento della dose cumulativa. **L'uso di ciproterone acetato è controindicato nei pazienti con meningioma o con anamnesi di meningioma.** Sono state introdotte ulteriori restrizioni all'utilizzo di ciproterone. Se ad un paziente in trattamento con ciproterone acetato viene diagnosticato un meningioma, il trattamento deve essere interrotto in maniera definitiva. Le indicazioni terapeutiche di ciproterone acetato (CPA) in monoterapia negli uomini (50 mg, 100 mg e 300 mg/3 ml) comprendono il trattamento antiandrogeno nel carcinoma prostatico inoperabile e la riduzione delle deviazioni dell'istinto sessuale negli uomini (50 mg). Il meningioma è un tumore raro che si sviluppa dalle meningi. I segni ed i sintomi clinici di meningioma possono essere aspecifici ed includere disturbi della vista, perdita dell'udito o ronzio alle orecchie, perdita dell'olfatto, mal di testa che peggiora con il passare del tempo, perdita di memoria, convulsioni o debolezza degli arti.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/nota-informativa-importante-su-ciproterone-acetato>

### L'EMA mette in guardia contro l'uso di terapie cellulari non validate scientificamente (28/04/2020)

Il Comitato per le Terapie Avanzate (CAT) dell'EMA consiglia ai pazienti e ai cittadini di non ricorrere a terapie cellulari non regolamentate, che potrebbero non essere sicure o efficaci. Il parere del CAT è stato formulato in risposta a persone, aziende e ospedali che promuovono terapie cellulari non validate scientificamente quali cure per un'ampia gamma di patologie tra cui cancro, malattie cardiovascolari,

#### U.O. Assistenza Farmaceutica Ospedaliera e Territoriale

autismo, paralisi cerebrale, distrofia muscolare e perdita della vista. **Questi trattamenti possono esporre i pazienti a gravi rischi, a fronte di benefici ridotti o assenti. I pazienti che ricorrono a terapie cellulari non validate scientificamente o non regolamentate hanno riportato effetti collaterali gravi, a volte fatali, tra cui infezioni, reazioni immunitarie indesiderate, formazione di tumori, perdita della vista ed emorragie cerebrali.** Le terapie cellulari sono trattamenti che utilizzano le cellule del paziente o di un donatore. L'uso di sangue e di cellule per il trapianto è una pratica medica consolidata. Tuttavia, se le cellule non sono utilizzate per la stessa funzione essenziale nel paziente ricevente come nel donatore o se queste sono manipolate in modo sostanziale, non si può parlare di trapianti e non è possibile supporre la sicurezza i benefici. Per questo motivo, tali terapie sono regolamentate nell'UE come prodotti medicinali. Il CAT sottolinea che, affinché i pazienti possano beneficiare della promessa delle terapie cellulari, sono essenziali studi clinici ben progettati per la sicurezza e i benefici di queste terapie. Nel valutare i dati derivanti dagli studi clinici effettuati con terapie cellulari, il CAT verifica anche che la qualità di tali prodotti sia adeguatamente controllata. **Eludere le procedure di autorizzazione all'immissione in commercio e alla sperimentazione clinica rende difficile comprendere e documentare gli effetti delle terapie cellulari, privando così i futuri pazienti dell'accesso a trattamenti potenzialmente curativi.** I pazienti o le loro famiglie, qualora stiano prendendo in considerazione il ricorso a terapie cellulari, devono rivolgersi ai professionisti sanitari per ottenere informazioni sui benefici e i rischi del trattamento e per conoscere l'autorità che le ha approvate. Possono anche contattare direttamente le agenzie nazionali per i medicinali o l'EMA.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/l-ema-mette-in-guardia-contro-l-uso-di-terapie-cellulari-non-validate-scientificamente>

### Comunicazione EMA su Picato (ingenolo mebutato) (30/04/2020)

EMA ha completato la revisione di Picato (ingenolo mebutato), un gel per il trattamento della cheratosi attinica, una patologia della pelle, e ha concluso che **il medicinale può aumentare il rischio di cancro della pelle e che i rischi connessi al suo uso superano i benefici.** Gli studi hanno riscontrato una maggiore incidenza di tumori cutanei nell'area di trattamento, in particolare carcinoma a cellule squamose.

La revisione ha esaminato i risultati di uno studio che confrontava Picato con imiquimod (un altro farmaco per la cheratosi attinica). Dopo 3 anni, il 6,3% dei pazienti trattati con Picato (15 pazienti su 240) ha sviluppato un cancro della pelle nella zona trattata, in particolare un carcinoma a cellule squamose, rispetto al 2% dei pazienti trattati con imiquimod (5 pazienti su 244). Picato non è più autorizzato nell'Unione Europea, in quanto l'autorizzazione all'immissione in commercio è stata ritirata l'11 febbraio 2020. **I pazienti che sono stati trattati con Picato devono prestare attenzione a eventuali cambiamenti o crescite cutanee insolite, che possono verificarsi da settimane a mesi dopo l'uso e, se del caso, richiedere un parere al proprio medico.**

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/comunicazione-ema-su-picato-ingenolo-mebutat-2>

### Comunicazione EMA sui medicinali fluorouracile, capecitabina, tegafur e flucitosina (30/04/2020)

L'EMA ha raccomandato che venga **verificata la mancanza di un enzima chiamato diidropirimidina deidrogenasi (DPD) nei pazienti prima di iniziare il trattamento anti-cancro con medicinali contenenti fluorouracile somministrato per iniezione o infusione (flebo) e i medicinali contenenti capecitabina e tegafur.** Dal momento che il trattamento con flucitosina (un altro medicinale correlato al fluorouracile) per le infezioni fungine gravi non deve essere ritardato, non è necessario effettuare il test nei pazienti per deficit

U.O. Assistenza Farmaceutica Ospedaliera e Territoriale

di DPD prima di iniziare il trattamento. Ai pazienti che hanno un deficit completo di DPD non devono essere somministrati medicinali contenenti fluorouracile. Per i pazienti con deficit parziale, il medico può prendere in considerazione di iniziare il trattamento anticancro a dosaggi ridotti rispetto al normale o l'interruzione del trattamento con flucitosina se si verificano gravi effetti collaterali.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/comunicazione-ema-sui-medicinali-fluorouracile-capecitabina-tegafur-e-flucitosina>

**Si coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari (medici, dentisti, farmacisti, infermieri, fisioterapisti, tecnici di radiologia, assistenti sanitari, ecc.) l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci e vaccini, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.**

Si ricorda inoltre, che recentemente EMA, di concerto con le agenzie regolatorie europee, ha diramato un comunicato per ricordare l'importanza di segnalare ogni sospetta reazione avversa che si dovesse manifestare, ai pazienti confermati positivi o con sospetta infezione da COVID-19, a seguito dell'assunzione di qualsiasi medicinale, sia per il trattamento del COVID-19 - anche quelli al momento utilizzati al di fuori delle condizioni di autorizzazione (off-label) - sia per trattare condizioni preesistenti e a lungo termine.

**La necessità di segnalare le sospette reazioni avverse ai medicinali utilizzati per il trattamento del COVID-19 da parte di pazienti e operatori sanitari nasce dall'esigenza di raccogliere valide evidenze per meglio orientare l'uso sicuro ed efficace dei medicinali con l'evoluzione della pandemia.**

Pertanto le informazioni fornite dai pazienti e dagli operatori sanitari attraverso le loro segnalazioni andranno a integrare le conoscenze attualmente disponibili tramite i dati delle sperimentazioni cliniche e di altri studi.

Si ricorda che la scheda per le segnalazioni di reazioni avverse da farmaci/vaccini è scaricabile al seguente link <http://www.ausl.fe.it/azienda/dipartimenti/farmaceutico/farmacovigilanza-1>

Le schede compilate dovranno essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza dell' Azienda Sanitaria di appartenenza ([farmacovigilanza@ausl.fe.it](mailto:farmacovigilanza@ausl.fe.it)).

E' inoltre possibile effettuare la segnalazione online utilizzando il portale web di AIFA <https://www.vigifarmaco.it/>

Il sistema prevede l'uso di moduli diversi per operatori sanitari e cittadini.

La segnalazione da parte dell'utente può avvenire con o senza registrazione:

- l'utente registrato avrà i moduli precompilati con i propri dati personali: negli accessi futuri gli basterà loggarsi inserendo Username e Password ottenuti con la registrazione.
- l'utente non registrato potrà comunque inviare una segnalazione attraverso il pulsante "Invia una segnalazione di reazione avversa".

Al termine della compilazione l'utente dovrà selezionare l'Azienda sanitaria di appartenenza in modo che il sistema possa inviare la segnalazione direttamente al Responsabile di Farmacovigilanza della propria Azienda.

Cordialmente,

Dott.ssa Sofia Castellani  
Responsabile di Farmacovigilanza AUSL Ferrara  
Tel: 0532/235945 E-mail: [farmacovigilanza@ausl.fe.it](mailto:farmacovigilanza@ausl.fe.it)

Dott. Bianchi Stefano  
Direttore U.O. Assistenza Farmaceutica  
Ospedaliera e Territoriale AUSL Ferrara