

COMUNICATI DI FARMACOVIGILANZA

Comunicato Sicurezza Farmaci Febbraio- Marzo 2020



"We really are in it together. In a way that we are still learning about"

Umair Haque, *The upsides of global pandemic*, Eudaimonia & Co 19.03.2020

SINTESI DEI PIÙ RECENTI SEGNALI SULLA SICUREZZA DEI FARMACI

Note Informative AIFA-EMA

In questo numero comunicati relativi al COVID-19:

- **Comunicazione EMA sul potenziale impatto della nuova malattia da coronavirus (COVID-19) sulla fornitura di medicinali nell'UE**
- **Comunicazione EMA sull'uso di anti-infiammatori non steroidei per COVID-19**
- **COVID-19: l'EMA esorta i ricercatori UE a dare priorità a grandi studi controllati randomizzati**
- **COVID-19: attenzione ai medicinali falsificati provenienti da siti web non registrati**
- **L'EMA consiglia di continuare a usare i farmaci per ipertensione, malattie cardiache o renali durante la pandemia da COVID-19**
- **COVID-19: Aggiornamento EMA sui trattamenti e i vaccini in fase di sviluppo**
- **Comunicazione AIFA sull'utilizzo di Cloroquina e Idrossicloroquina nella terapia dei pazienti affetti da COVID-19 - Informazioni di sicurezza**

Altri Comunicati:

- Nota Informativa Importante su XELJANZ (tofacitinib)
- Nota Informativa Importante su TRISENOX (triossido di arsenico)
- Nota Informativa Importante su Mepact
- Comunicazione EMA sulla revisione riguardante la conduzione di studi presso Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd, India
- Comunicazione EMA su revisione del medicinale antitumorale Yondelis (trabectedina)
- Nota Informativa Importante su BCG – Bacillo Calmette Guérin
- Comunicazione EMA su nitrosammine nei medicinali dell'UE
- Comunicazione EMA su medicinali contenenti ifosfamide
- Comunicazione EMA sui medicinali contenenti fluorouracile, capecitabina, tegafur e flucitosina
- Nota Informativa Importante su Ulipristal acetato
- Comunicazione EMA su ciproterone
- I benefici dei medicinali contenenti l'associazione di metocarbamolo e paracetamolo continuano a superare i rischi
- Studio finanziato dall'EMA: nessuna modifica nell'uso degli anticoagulanti orali diretti
- Raccomandazioni alla limitazione dell'uso di antibiotici a base di fosfomicina

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

COMUNICATI RELATIVI AL COVID-19 (FEB-MAR 2020)

Comunicazione EMA sul potenziale impatto della nuova malattia da coronavirus (COVID-19) sulla fornitura di medicinali nell'UE (10/03/2020)

L'EMA e il network delle agenzie regolatorie nazionali stanno **monitorando attentamente il potenziale impatto dell'epidemia della nuova malattia da coronavirus (COVID-19) sulle catene di approvvigionamento farmaceutiche nell'Unione europea (UE)**.

E' stato istituito un gruppo direttivo esecutivo presieduto dalla Commissione europea il cui mandato è fornire una leadership strategica per un'azione urgente e coordinata con le Agenzie Nazionali e con le industrie farmaceutiche all'interno dell'UE nel caso in cui una crisi causata da eventi rilevanti, come l'epidemia COVID-19, rischi di avere un impatto sulla fornitura di medicinali per uso umano e veterinario.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/comunicazione-ema-sul-potenziale-impatto-della-nuova-malattia-da-coronavirus-covid-19-sulla-fornitura-di-medicinali-nell-ue>

Comunicazione EMA sull'uso di anti-infiammatori non steroidei per COVID-19 (18/03/2020)

L'EMA è venuta a conoscenza di segnalazioni, in particolare dai social media, che sollevano dubbi sul fatto che l'assunzione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), come l'ibuprofene, potrebbe peggiorare la malattia da coronavirus (COVID-19).

Attualmente **non vi sono prove scientifiche che stabiliscano una correlazione tra l'ibuprofene e il peggioramento del decorso della malattia da COVID-19**. L'EMA sta monitorando attentamente la situazione

U.O. Assistenza Farmaceutica Ospedaliera e Territoriale

e valuterà tutte le nuove informazioni che saranno disponibili su questo problema nel contesto della pandemia.

All'inizio del trattamento della febbre o del dolore in corso di malattia da COVID-19 i pazienti e gli operatori sanitari devono considerare tutte le opzioni di trattamento disponibili, incluso il paracetamolo e i FANS.

In accordo alle linee guida nazionali di trattamento, i pazienti e gli operatori sanitari possono continuare a utilizzare FANS (come l'ibuprofene) come riportato nelle informazioni del prodotto approvate. Le raccomandazioni attuali prevedono che questi medicinali vengano utilizzati alla dose minima efficace per il periodo più breve possibile.

Attualmente **non ci sono ragioni per interrompere il trattamento con ibuprofene**, ciò è particolarmente importante per i pazienti che assumono ibuprofene o altri FANS per malattie croniche.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/comunicazione-ema-sull-uso-di-anti-infiammatori-non-steroidi-per-covid-19>

COVID-19: l'EMA esorta i ricercatori UE a dare priorità a grandi studi controllati randomizzati (19/03/2020)

Il Comitato per i medicinali ad uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha pubblicato una dichiarazione (*accessibile nel box documenti correlati*) che **esorta la comunità scientifica dell'UE a dare priorità a grandi studi multicentrici randomizzati e controllati, che più verosimilmente potranno generare le prove di efficacia necessarie per consentire lo sviluppo rapido e l'approvazione di potenziali trattamenti contro il COVID-19.**

Al momento, non esistono medicinali approvati per prevenire o trattare l'infezione da coronavirus. Il CHMP ha discusso della pandemia in corso e sottolinea la necessità fondamentale di dati affidabili per determinare quali medicinali sperimentali o impiegati per diverse indicazioni terapeutiche possano risultare sicuri ed efficaci per il trattamento dell'infezione da coronavirus. Il Comitato teme che le sperimentazioni cliniche con un numero limitato di pazienti arruolati o i programmi di uso compassionevole non siano in grado di generare i dati richiesti per trarre conclusioni solide sugli effetti di determinate terapie e supportare adeguatamente gli operatori sanitari e i pazienti.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/covid-19-l-ema-spinge-i-ricercatori-ue-a-dare-priorita-a-gandi-studi-controllati-randomizzati>

COVID-19: attenzione ai medicinali falsificati provenienti da siti web non registrati (23/03/2020)

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) esorta tutti i cittadini a non acquistare medicinali da siti web non autorizzati e da altri venditori che stanno facendo leva sui timori e sulle preoccupazioni legati alla pandemia in corso.

Tali venditori potrebbero sostenere che i loro prodotti siano in grado di curare o prevenire la malattia da COVID-19 o dare l'impressione di garantire un facile accesso a medicinali legali che altrimenti non sarebbero direttamente disponibili. Potrebbe infatti trattarsi di medicinali falsificati.

Si ribadisce che al momento non esistono medicinali autorizzati per curare la malattia da COVID-19.

Per medicinali falsificati si intendono farmaci contraffatti che gli esercizi commerciali online spacciano per autentici o autorizzati. Possono contenere il principio attivo sbagliato oppure nessun principio attivo o ancora il principio attivo corretto, ma in quantità errate. Possono inoltre contenere sostanze molto dannose che non dovrebbero essere impiegate nei medicinali. L'assunzione di questi prodotti può causare gravi problemi di salute o peggiorare una condizione in corso.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/covid-19-attenzione-ai-medicinali-falsificati-provenienti-da-siti-web-non-registrati>

L'EMA consiglia di continuare a usare i farmaci per ipertensione, malattie cardiache o renali durante la pandemia da COVID-19 (27/03/2020)

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) è a conoscenza delle recenti notizie diffuse dai media e delle [pubblicazioni](#) che si interrogano sulla capacità di alcuni farmaci, come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e i bloccanti del recettore per l'angiotensina (ARB o sartani), di peggiorare la malattia da coronavirus (COVID-19). Gli ACE-inibitori e gli ARB sono più comunemente usati per il trattamento di pazienti affetti da pressione alta, insufficienza cardiaca o malattia renale.

È importante che i pazienti non interrompano il trattamento con gli ACE-inibitori o gli ARB e non è necessaria la modifica della terapia. Attualmente, **non vi sono evidenze di studi clinici o epidemiologici che stabiliscano un legame tra gli ACE-inibitori o gli ARB e il peggioramento della malattia da COVID-19.** Esperti nel trattamento di patologie cardiache e di disturbi della pressione arteriosa, tra cui la Società europea di cardiologia, hanno già rilasciato dichiarazioni in tal senso [\[2\]](#)[\[3\]](#). Per raccogliere evidenze aggiuntive, l'EMA sta contattando in modo proattivo i ricercatori al lavoro per generare ulteriori prove negli studi epidemiologici.

Poiché l'emergenza di salute pubblica si sta diffondendo rapidamente in tutto il mondo, sono stati avviati studi scientifici finalizzati a stabilire come il coronavirus 2 che causa la sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2) si riproduce nell'organismo, interagisce con il sistema immunitario e provoca la malattia, e se il trattamento in corso con medicinali quali gli ACE-inibitori e gli ARB possa influire sulla prognosi della malattia da COVID-19.

L'ipotesi secondo cui il trattamento con ACE-inibitori o ARB possa peggiorare le infezioni nell'ambito della malattia da COVID-19 non è supportata da alcuna evidenza clinica. Questi medicinali funzionano interagendo con il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). Poiché il virus utilizza un bersaglio denominato enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), che fa parte di questo sistema, per penetrare nelle cellule umane, e visto che i medicinali possono aumentare l'ACE2, una delle ipotesi è che i suddetti medicinali possano aumentare l'attività del virus. Tuttavia, le interazioni del virus con il sistema RAAS nell'organismo sono complesse e non completamente note.

L'EMA monitora strettamente la situazione e collabora con le parti interessate per coordinare gli studi epidemiologici sugli effetti degli ACE-inibitori e degli ARB nei pazienti affetti da COVID-19.

L'Agenzia europea contribuisce inoltre a coordinare ricerche urgenti in corso ed è pienamente impegnata a informare i cittadini in merito a qualsiasi sviluppo in questo ambito. L'EMA fornirà ulteriori informazioni, se del caso.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/l-ema-consiglia-di-continuare-a-usare-i-farmaci-per-ipertensione-malattie-cardiache-o-renali-durante-la-pandemia-da-covid-19>

COVID-19: Aggiornamento EMA sui trattamenti e i vaccini in fase di sviluppo (31/03/2020)

Nelle ultime settimane e negli ultimi mesi l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha avviato un dialogo con numerosi sviluppatori di farmaci con finalità terapeutiche e una serie di sviluppi sono già in corso. Tuttavia, al momento e sulla base dei dati preliminari presentati all'EMA, nessun farmaco ha ancora dimostrato la sua efficacia nel trattamento del COVID-19.

Il team di risposta al COVID-19 di EMA è in contatto con gli sviluppatori di circa 40 terapie farmacologiche per consentire una migliore comprensione dei potenziali trattamenti.

Quelli attualmente sottoposti a sperimentazione clinica includono:

- remdesivir (medicinale sperimentale)
- lopinavir/ritonavir (al momento autorizzato come medicinale anti-HIV <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaletra>>)

U.O. Assistenza Farmaceutica Ospedaliera e Territoriale

- cloroquina e idrossicloroquina (al momento autorizzate a livello nazionale per il trattamento della malaria e di alcune malattie autoimmuni, come l'artrite reumatoide)
- interferoni sistemici e in particolare interferone beta (al momento autorizzato per il trattamento di malattie come la sclerosi multipla)
- anticorpi monoclonali con attività contro componenti del sistema immunitario.

Nella pagina "Sperimentazioni cliniche - COVID-19" della sezione dedicata all'emergenza sanitaria del Portale AIFA sono disponibili le informazioni sugli studi clinici in corso in Italia.

L'Agenzia è inoltre in contatto con gli sviluppatori di circa dodici potenziali vaccini contro COVID-19.

Per due di questi sono già stati avviati gli studi clinici di fase I, che rappresentano i primi studi necessari e sono condotti su volontari sani. L'EMA stima che potrebbe essere necessario almeno un anno prima che un vaccino contro il COVID-19 sia pronto per essere approvato e sia disponibile in quantità sufficienti per consentirne un utilizzo diffuso.

L'EMA continuerà a interagire con gli sviluppatori di potenziali terapie o vaccini contro il COVID-19.

L'obiettivo è fornire assistenza sui requisiti regolatori affinché ogni medicinale potenzialmente efficace possa essere messo a disposizione dei pazienti il più rapidamente possibile, prima nel contesto della sperimentazione clinica e poi, una volta autorizzato, anche sul mercato.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/covid-19-aggiornamento-ema-sui-trattamenti-e-i-vaccini-in-fase-di-sviluppo>

Comunicazione AIFA sull'utilizzo di Cloroquina e Idrossicloroquina nella terapia dei pazienti affetti da COVID-19 - Informazioni di sicurezza (31/03/2020)

L'Agenzia Italiana del Farmaco intende richiamare l'attenzione degli operatori sanitari sull'uso appropriato di cloroquina e idrossicloroquina nell'impiego per la terapia dei pazienti affetti da COVID-19.

A tal fine è stata pubblicata una nota informativa in cui sono riportate le informazioni di sicurezza e le principali interazioni farmacologiche.

Prima della prescrizione si richiama l'attenzione ad una attenta valutazione del paziente, in particolare nei casi di disturbi della conduzione cardiaca, la carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (favismo) o la presenza di altre terapie concomitanti.

Pertanto, si raccomanda a tutti i prescrittori di attenersi alle avvertenze e precauzioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/comunicazione-aifa-sull-utilizzo-di-cloroquina-e-idrossicloroquina-nella-terapia-dei-pazienti-affetti-da-covid-19-informazioni-di-sicurezza>

ALTRI COMUNICATI AIFA DI SICUREZZA

Nota Informativa Importante su XELJANZ (tofacitinib) (11/02/2020)

L'Agenzia Italiana del Farmaco rende disponibili nuove e importanti informazioni sulla specialità medicinale **Xeljanz (tofacitinib) e l'aumentato rischio di tromboembolismo venoso e d'infezioni gravi e fatali.**

Xeljanz deve essere quindi usato con cautela nei pazienti ad alto rischio di sviluppare coaguli di sangue.

Il trattamento di mantenimento con dosi di 10 mg due volte al giorno non è raccomandato nei pazienti con colite ulcerosa ad alto rischio di sviluppare coaguli di sangue, tranne nel caso in cui non sia disponibile un'alternativa terapeutica.

Per il trattamento dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica, **non deve essere superata la dose raccomandata di 5 mg due volte al giorno.** Inoltre, i pazienti di età superiore ai 65 anni devono essere trattati con Xeljanz solo quando non sia disponibile un trattamento alternativo.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/nota-informativa-importante-su-xeljanz-tofacitini-2>

Nota Informativa Importante su TRISENOX (triossido di arsenico) (20/02/2020)

Nuovo dosaggio: **flaconcino da 2 mg/ml che sostituisce l'attuale fiala approvata da 1 mg/ml.**

- o Esiste un **rischio di errore terapeutico** dovuto all'introduzione di un nuovo dosaggio di TRISENOX (con una **concentrazione doppia rispetto alla precedente formulazione**) e che andrà a sostituire il precedente dosaggio.

1 mg/ml fiala da 10 ml monouso (contenente 10 mg di triossido di arsenico)

verrà sostituito da:

2 mg/ml flaconcino da 6 ml monouso (contenente 12 mg di triossido di arsenico).

- o Le due diverse concentrazioni **coesisteranno** temporaneamente sul mercato e questo potrebbe creare confusione tra i due prodotti e quindi portare a errori terapeutici tra cui "sovradosaggio" con esito potenzialmente fatale o "sottodosaggio" con potenziale mancanza di efficacia.
- o Controllare sempre attentamente il **calcolo dei volumi di diluizione** ed infusione di TRISENOX, al fine di assicurarsi che il paziente riceva la dose corretta di triossido di arsenico.
- o Al fine di differenziare correttamente i due dosaggi, le confezioni avranno **caratteristiche distinte**.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/nota-informativa-importante-su-trisenox-triossido-di-arsenico->

Nota Informativa Importante su Mepact (21/02/2020)

MEPACT 4 mg (mifamurtide): **Potenziale perdita o malfunzionamento del filtro.**

Riassunto:

- o Mepact è disponibile nella formulazione flaconcino contenente polvere per ricostituzione e un filtro monouso.
- o **È stato segnalato un numero limitato di casi di perdita o malfunzionamento del filtro durante la ricostituzione di Mepact**, verificatisi prima dell'infusione di Mepact.
- o Per proteggere i pazienti, se si osservano perdite o malfunzionamenti del filtro durante la ricostituzione, non somministrare Mepact e segnalare il malfunzionamento a Takeda.
- o Deve essere utilizzata una nuova confezione di Mepact (flaconcino e filtro).
- o Mepact deve essere ricostituito utilizzando esclusivamente il filtro fornito nella confezione.

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

Comunicazione EMA sulla revisione riguardante la conduzione di studi presso Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd, India (28/02/2020)

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha avviato una **revisione dei medicinali per i quali sono stati condotti studi da Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd nel suo sito a Mumbai, in India.**

Ciò fa seguito ad un'ispezione di buona pratica clinica (GCP) che ha sollevato **preoccupazioni riguardo ai dati degli studi utilizzati a supporto delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di alcuni medicinali nell'UE** (Unione Europea). L'EMA esaminerà i dati disponibili per stabilire se siano necessarie azioni per proteggere la salute pubblica.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/comunicazione-ema-sulla-revisione-riguardante-la-conduzione-di-studi-presso-panexcell-clinical-laboratories-priv-ltd-india>

Comunicazione EMA su revisione del medicinale antitumorale Yondelis (trabectedina) (28/02/2020)

Il comitato per i medicinali umani dell'EMA (CHMP) ha avviato una revisione del medicinale antitumorale Yondelis (trabectedina), usato per il trattamento del carcinoma ovarico (tumore delle ovaie) e del sarcoma dei tessuti molli (un tipo di tumore che si sviluppa dai tessuti molli e dai tessuti molli di supporto dell'organismo). La revisione è iniziata dopo che uno studio clinico (OVC-3006) che ha esaminato l'uso di Yondelis in pazienti con carcinoma ovarico è stato interrotto in anticipo, perché un'analisi intermedia dei risultati ha mostrato che, complessivamente, i pazienti trattati con Yondelis più doxorubicina liposomiale pegilata (PLD, un altro medicinale antitumorale) non hanno vissuto più a lungo dei pazienti che hanno ricevuto solo PLD.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/comunicazione-ema-su-revisione-del-medicinale-antitumorale-yondelis-trabectedina->

Nota Informativa Importante su BCG – Bacillo Calmette Guérin (28/02/2020)

BCG-medac è indicato per il trattamento del carcinoma vescicale uroteliale non invasivo.

L'Agenzia Italiana del Farmaco rende disponibili nuove e importanti informazioni su **BCG - Bacillo Calmette Guérin e l'implementazione della Scheda di allerta per il paziente.**

Le segnalazioni hanno mostrato che c'è il rischio di una **riacutizzazione di infezioni latenti da BCG con esito potenzialmente fatale**. Il trattamento adeguato della riacutizzazione d'infezioni latenti da BCG è di estrema importanza.

Nel confezionamento di BCG medac verrà presto inclusa una **scheda di allerta per il paziente** al fine di garantire che i pazienti e i medici siano a conoscenza del rischio continuo che possa verificarsi un'infezione da BCG anche anni dopo il trattamento.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/nota-informativa-importante-su-bcg-bacillo-calmette-guerin>

Comunicazione EMA su nitrosammine nei medicinali dell'UE (03/03/2020)

L'Unione Europea e le autorità nazionali **stanno continuando le attività di prevenzione e gestione della presenza di impurezze nitrosamminiche nei medicinali disponibili sul territorio europeo.**

L'EMA ha pubblicato un aggiornamento sulle attività in corso a livello dell'Agenzia e degli Stati membri, compreso lo stato della procedura che ha lo scopo di fornire alle aziende una guida su come gestire tale problema.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/comunicazione-ema-su-nitrosammine-nei-medicinali-dell-ue>

Comunicazione EMA su medicinali contenenti ifosfamide (13/03/2020)

L'EMA ha avviato **una revisione di alcuni medicinali contenenti ifosfamide per esaminare se esiste un rischio più elevato di encefalopatia (disturbo cerebrale)** con ifosfamide disponibile come soluzione pronta o concentrato per soluzione rispetto alla forma in polvere.

Ifosfamide è usata per trattare diversi tumori, inclusi vari tumori solidi e linfomi.

Viene somministrata in vena ed è disponibile come soluzione pronta, concentrato per soluzione e polvere per soluzione per infusione in Germania e Francia.

Nella maggior parte degli altri Stati membri dell'UE è disponibile solo come polvere per soluzione per infusione.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/comunicazione-ema-su-medicinali-contenenti-ifosfamide>

Comunicazione EMA sui medicinali contenenti fluorouracile, capecitabina, tegafur e flucitosina (13/03/2020)

Il comitato di sicurezza dell'EMA (PRAC) ha raccomandato che nei pazienti deve essere verificata la mancanza di un enzima chiamato diidropirimidina deidrogenasi (DPD) prima di iniziare il trattamento anti-cancro con medicinali contenenti fluorouracile somministrato per iniezione o infusione (flebo) e i medicinali contenenti capecitabina e tegafur, che vengono trasformati in fluorouracile nell'organismo.

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 di DPD prima di iniziare il trattamento.

Non sono necessari test pre-trattamento per i pazienti trattati con fluorouracile topico (applicato sulla cute per trattare varie patologie della pelle).

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

Nota Informativa Importante su Ulipristal acetato (23/03/2020)

L'EMA sta rivalutando il rapporto rischio/beneficio di ulipristal acetato 5 mg, autorizzato per il trattamento dei fibromi uterini, in seguito ad un nuovo caso di grave danno epatico, che ha comportato trapianto epatico in una paziente trattata con il medicinale.

Per la gravità del caso e per la sua insorgenza, nonostante l'aderenza alle misure di minimizzazione del rischio implementate nel 2018, **il farmaco a base di ulipristal acetato 5 mg non deve essere utilizzato mentre la revisione del suo rapporto rischio/beneficio è in corso a livello europeo.**

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

Comunicazione EMA su ciproterone (27/03/2020)

In data 13 febbraio 2020, il Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) **ha raccomandato che i medicinali con un dosaggio giornaliero di 10 mg o superiore di ciproterone debbano essere usati solo per condizioni androgeno-dipendenti come irsutismo (eccessiva crescita di peli), alopecia (caduta di capelli), acne e seborrea (pelle eccessivamente oleosa) quando, hanno fallito le alternative terapeutiche, incluse quelle a più basso dosaggio.** Una volta che dosaggi più alti hanno iniziato ad agire, il dosaggio deve essere gradualmente ridotto alla più bassa dose efficace.

I medicinali devono essere usati per la riduzione dell'istinto sessuale in uomini con deviazioni sessuali quando non vi sono adeguate le alternative terapeutiche.

Non ci sono modifiche nell'utilizzo di tali medicinali in uomini in trattamento per cancro della prostata.

Le raccomandazioni fanno seguito alla revisione del rischio di un tumore raro, il meningioma, con ciproterone. Complessivamente, questo effetto indesiderato è raro: esso potrebbe riguardare da 1 a 10 persone su 10000, in base al dosaggio ed alla durata del trattamento. Il rischio aumenta all'aumentare delle dosi cumulative (il quantitativo totale di medicinale che il paziente ha assunto nel tempo).

U.O. Assistenza Farmaceutica Ospedaliera e Territoriale

I dati disponibili non indicano un rischio per i medicinali a basso dosaggio contenenti 1 o 2 milligrammi di ciproterone in combinazione con etinilestradiolo o estradiolo valerato usati per acne, irsutismo, contraccezione o terapia ormonale sostitutiva. Tuttavia, come precauzione, essi non devono essere usati in persone che hanno o hanno avuto un meningioma. Questa restrizione è già in atto per i medicinali ad alto dosaggio.

I medici devono monitorare i pazienti per i sintomi di meningioma, che possono includere disturbi della vista, perdita di udito o tinnito, perdita dell'olfatto, mal di testa, perdita di memoria, convulsioni o debolezza nelle gambe e nelle braccia. Se ad un paziente viene diagnosticato un meningioma, il trattamento con medicinali contenenti ciproterone deve essere interrotto in modo permanente.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/comunicazione-ema-su-ciprotero-1>

I benefici dei medicinali contenenti l'associazione di metocarbamolo e paracetamolo continuano a superare i rischi (27/03/2020)

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) **ha concluso che i benefici dei medicinali contenenti metocarbamolo e paracetamolo continuano a superare i rischi nel trattamento a breve termine degli spasmi muscolari dolorosi.**

Informazioni per gli operatori sanitari

- Il CHMP di EMA ha considerato tutti i dati disponibili sul farmaco in associazione a dose fissa, provenienti dagli studi clinici, dalla letteratura e dai report post-marketing. Il Comitato ha concluso che i dati disponibili non costituiscono sufficienti evidenze per mettere in dubbio l'efficacia di metocarbamolo/paracetamolo 380 mg/300 mg nel trattamento sintomatico a breve termine di spasmi muscolari dolorosi associati a disturbi muscolo-scheletrici acuti.
- In aggiunta, non è stata identificata alcuna nuova informazione significativa nel profilo generale di sicurezza del farmaco in associazione a dose fissa. Sebbene entrambe le sostanze attive siano metabolizzate nel fegato, non vi è evidenza di una possibile interazione tra le due sostanze che possa portare a epatotossicità.
- Casi di secchezza della bocca e diarrea sono considerati presumibilmente associati al metocarbamolo, pertanto il CHMP raccomanda di includere questi effetti indesiderati, con frequenza non nota, nelle informazioni sul prodotto.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/i-benefici-dei-medicinali-contenenti-l-associazione-di-metocarbamolo-e-paracetamolo-continuano-a-superare-i-rischi>

Studio finanziato dall'EMA: nessuna modifica nell'uso degli anticoagulanti orali diretti (27/03/2020)

A seguito della revisione dei risultati di uno studio europeo su dati di pratica clinica, **non è necessario modificare le condizioni d'uso degli anticoagulanti orali diretti Eliquis (apixaban), Pradaxa (dabigatran etexilato) e Xarelto (rivaroxaban).**

Lo studio, commissionato dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e basato su dati provenienti dalla pratica clinica da Danimarca, Francia, Germania, Spagna, Paesi Bassi e Regno Unito, ha valutato il rischio di gravi emorragie associate a questi tre medicinali quando sono utilizzati per prevenire la coagulazione del

U.O. Assistenza Farmaceutica Ospedaliera e Territoriale

sangue in pazienti con fibrillazione atriale di tipo non valvolare (contrazioni rapide e irregolari del cuore), e ha confrontato i risultati con altri anticoagulanti orali chiamati antagonisti della vitamina K.

I risultati sono stati esaminati dal Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA, in accordo con il Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia, e sono stati confrontati con dati provenienti da altri studi simili pubblicati in letteratura. In base alle conclusioni della revisione dell'EMA, le gravi emorragie osservate nei pazienti che assumevano Eliquis, Pradaxa e Xarelto presentavano un pattern simile a quello riscontrato negli studi clinici su cui era basata l'autorizzazione dei medicinali. I dati non sono stati sufficienti per poter consentire di trarre robuste evidenze sui confronti tra i tre farmaci.

Lo studio si è inoltre interessato a stabilire se l'uso dei medicinali nella pratica clinica fosse in linea con gli usi autorizzati e ha tenuto conto delle controindicazioni, delle avvertenze e delle indicazioni sulle interazioni con altri medicinali esistenti. L'EMA ha concluso che la modifica delle informazioni sul prodotto non è giustificata, in quanto i dati non avevano fornito un alto livello di evidenze della mancata conformità alle informazioni sul prodotto autorizzate.

I risultati dello studio hanno fornito ulteriori dati sul noto aumento del rischio di sanguinamento nei pazienti più anziani (>75 anni). Le aziende che commercializzano questi farmaci anticoagulanti per via orale diretta saranno invitate ad approfondire questo aspetto e ad indagare se modifiche alle dosi raccomandate potrebbero essere benefiche per questi pazienti.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/studio-finanziato-dall-ema-nessuna-modifica-nell-uso-degli-anticoagulanti-orali-diretti>

Raccomandazioni alla limitazione dell'uso di antibiotici a base di fosfomicina (27/03/2020)

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) raccomanda l'utilizzo di medicinali a base di fosfomicina, somministrati per infusione (flebo) in vena, soltanto per il trattamento di infezioni gravi quando altri antibiotici non si rivelano adeguati. I medicinali a base di fosfomicina somministrati per via orale possono invece continuare ad essere utilizzati per curare le infezioni non complicate delle vie urinarie nelle donne e nelle adolescenti. Possono inoltre essere usati per prevenire l'infezione negli uomini che sono sottoposti a una procedura che prevede il prelievo di un campione di tessuto dalla prostata (biopsia).

L'EMA raccomanda altresì di interrompere la somministrazione dei medicinali a base di fosfomicina per via orale nei bambini (di età inferiore ai 12 anni) e le formulazioni intramuscolari (medicinali a base di fosfomicina per iniezione intramuscolare), poiché i dati disponibili non sono sufficienti a confermare i benefici per i pazienti.

Queste raccomandazioni fanno seguito a una revisione, condotta dal Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA, della sicurezza e dell'efficacia di questi antibiotici.

Le conclusioni sono state le seguenti:

- **fosfomicina somministrata per via endovenosa deve essere utilizzata solo per il trattamento di alcune infezioni cardiache, polmonari, ematiche e cerebrali gravi o quelle che sono difficili da trattare**, come le infezioni complicate dell'addome, delle vie urinarie o della pelle e dei tessuti molli;
- **fosfomicina per uso orale può continuare ad essere utilizzata per il trattamento della cistite non complicata nelle donne e nelle adolescenti**. Fosfomicina granulato (che contiene fosfomicina trometamolo) può continuare ad essere utilizzata anche **negli uomini sottoposti a biopsia della prostata**. L'EMA ha chiesto alle aziende di fornire ulteriori dati che giustificano l'uso continuato di medicinali per via orale contenenti fosfomicina trometamolo e fosfomicina calcica;
- **fosfomicina intramuscolare e fosfomicina granulato per bambini (2 g) devono essere sospesi in quanto non vi sono solide evidenze della loro efficacia per gli usi attualmente autorizzati**.

U.O. Assistenza Farmaceutica Ospedaliera e Territoriale

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/raccomandazioni-alla-limitazione-dell-uso-di-antibiotici-a-base-di-fosfomicina>

U.O. Assistenza Farmaceutica Ospedaliera e Territoriale

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.

Con il recepimento della nuova normativa Europea (Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015 che recepisce le direttive europee 2010/84/EU e 2012/26/UE) è stata **aggiornata la definizione di Reazione Avversa a Farmaco (ADR)**, 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 ;
- esposizione per motivi professionali.

Si precisa, inoltre, che il fallimento terapeutico è considerato reazione avversa, pertanto deve essere segnalato.

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**).

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**

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