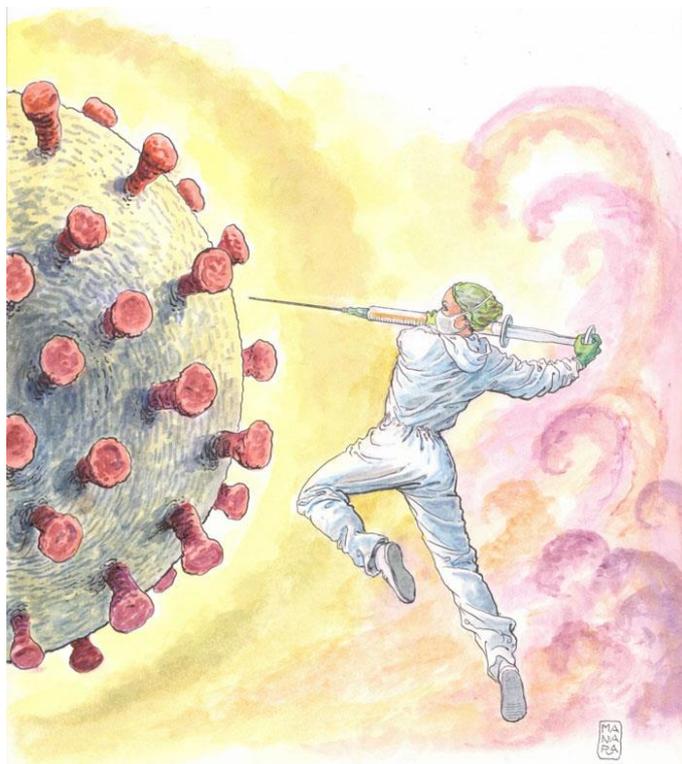


COMUNICATI DI FARMACOVIGILANZA Numero 10/2020

Comunicato Sicurezza Farmaci Dicembre 2020



“La salute non è tutto, ma senza salute tutto è niente”

A. Schopenhauer

SINTESI DEI PIÙ RECENTI SEGNALI SULLA SICUREZZA DEI FARMACI

Note Informative AIFA-EMA

In questo numero comunicati relativi al COVID-19:



- EMA avvia la revisione ciclica di Ad26.COV2.S, vaccino per COVID-19 di Janssen
- EMA riceve la domanda di AIC subordinata a condizioni per BNT162b2, vaccino per COVID-19 basato su mRNA; Aggiornamento sulla valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio del vaccino BNT162b2 di BioNTech e Pfizer; EMA raccomanda l'autorizzazione nell'UE del primo vaccino COVID-19
- EMA riceve la domanda di AIC subordinata a condizioni per il vaccino COVID-19 Moderna; Aggiornamento sulla valutazione della domanda di

autorizzazione all'immissione in commercio del vaccino a mRNA-1273 per COVID-19 di Moderna

- Aggiornamento sulla revisione ciclica del vaccino COVID-19 di AstraZeneca



Altri Comunicati:

- Nota Informativa Importante su Gliolan (acido 5-aminolevulinico, 5-ALA)
- Nota Informativa Importante su medicinali a base di suxametonio cloruro
- Nota Informativa Importante su Metamizolo
- Nota Informativa Importante su Epaclob
- Nota Informativa Importante su Nubriveo (brivaracetam)
- Nota Informativa Importante su Kaletra (lopinavir/ritonavir)
- Nota Informativa Importante su Zerbaxa

COMUNICATI RELATIVI AL COVID-19 (DICEMBRE 2020)



- **EMA avvia la revisione ciclica di Ad26.COVS.2, vaccino per COVID-19 di Janssen (01/12/20)**

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha avviato la revisione ciclica di Ad26.COVS.2, il vaccino per COVID-19 sviluppato da Janssen Vaccines & Prevention B.V. Il vaccino contiene le informazioni genetiche che servono per la produzione della proteina spike, che è presente sulla superficie esterna del coronavirus. Una volta iniettato il vaccino, le cellule dell'organismo umano leggeranno le informazioni genetiche e produrranno la proteina spike. Il sistema immunitario della persona vaccinata riconoscerà questa proteina come estranea e risponderà producendo le proprie difese naturali. La decisione del CHMP si basa sui risultati preliminari di studi di laboratorio e di studi clinici che suggeriscono che il vaccino induce la produzione di anticorpi che colpiscono il coronavirus SARS-CoV-2. Al momento, l'azienda sta conducendo studi clinici per valutare la sicurezza e l'efficacia. L'EMA esaminerà i dati provenienti da questi e da altri studi clinici nel momento in cui diventano disponibili.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/ema-avvia-la-revisione-ciclica-di-ad26-cov2-s-vaccino-per-covid-19-di-janssen>

- **EMA riceve la domanda di AIC subordinata a condizioni per BNT162b2, vaccino per COVID-19 basato su mRNA (01/12/20); Aggiornamento sulla valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio**

del vaccino BNT162b2 di BioNTech e Pfizer (15/12/20); EMA raccomanda l'autorizzazione nell'UE del primo vaccino COVID-19 (21/12/20)

01/12/20: L'EMA ha ricevuto una domanda di **AIC subordinata a condizioni** per BNT162b2, un vaccino per COVID-19 basato su mRNA, sviluppato da BioNTech e Pfizer.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/ema-riceve-la-domanda-di-aic-subordinata-a-condizioni-per-bnt162b2-vaccino-per-covid-19-basato-su-mrna>

15/12/20: Dopo che il CHMP ha ricevuto dall'azienda i dati supplementari richiesti e in attesa dell'esito della relativa valutazione, è stata fissata una riunione eccezionale del comitato per giungere a una conclusione ove possibile. Il CHMP concluderà la propria valutazione solo nel momento in cui i dati di qualità, sicurezza ed efficacia del vaccino saranno sufficientemente solidi e completi per stabilire se i benefici superano i rischi.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/aggiornamento-sulla-valutazione-della-domanda-di-autorizzazione-all-immissione-in-commercio-del-vaccino-bnt162b2-di-biontech-e-pfizer>

21/12/20: **EMA ha raccomandato il rilascio di un'AIC subordinata a condizioni per il vaccino Comirnaty**, sviluppato da BioNTech and Pfizer, destinato a prevenire la malattia da COVID-19 nei soggetti a partire dai 16 anni. Il CHMP ha completato la rigorosa valutazione e ha stabilito per consenso che sono ora disponibili dati sufficientemente solidi di qualità, sicurezza ed efficacia del vaccino. Lo studio registrativo ha mostrato che il numero di casi sintomatici di COVID-19 si è ridotto del 95% nei soggetti che hanno ricevuto il vaccino rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo. Ciò significa che **il vaccino ha dimostrato di essere efficace al 95%**. Comirnaty è somministrato come ciclo di due iniezioni nel braccio a distanza di almeno 21 giorni l'una dall'altra. Gli effetti indesiderati osservati più frequentemente sono stati in genere di entità lieve o moderata e si sono risolti entro pochi giorni. Tra questi figuravano dolore e gonfiore nel sito di iniezione, stanchezza, mal di testa, dolore ai muscoli e alle articolazioni, brividi e febbre. La sicurezza e l'efficacia del vaccino continueranno ad essere monitorate durante l'utilizzo in tutti gli Stati membri, attraverso il sistema di farmacovigilanza dell'UE e ulteriori studi condotti dalle autorità europee.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/ema-raccomanda-l-autorizzazione-nell-ue-del-primo-vaccino-covid-19>

- **EMA riceve la domanda di AIC subordinata a condizioni per il vaccino COVID-19 Moderna (01/12/20); Aggiornamento sulla valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio del vaccino a mRNA-1273 per COVID-19 di Moderna (18/12/20)**

01/12/20: L'EMA ha ricevuto una domanda di AIC subordinata a condizioni per il vaccino per COVID-19 basato su mRNA sviluppato da Moderna Biotech Spain, S.L. La valutazione del vaccino si svolgerà secondo una tempistica più breve. Il parere sull'AIC potrebbe essere formulato entro qualche settimana, a seconda che i dati presentati siano sufficientemente solidi e completi da dimostrare la qualità, la sicurezza e

l'efficacia del vaccino. La possibilità di procedere secondo una tempistica più breve dipende dal fatto che EMA ha già analizzato alcuni dei dati relativi al vaccino nel corso di una revisione ciclica.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/ema-riceve-la-domanda-di-aic-subordinata-a-condizioni-per-il-vaccino-covid-19-moderna>

18/12/20: Nelle ultime settimane l'EMA ha portato avanti speditamente la valutazione della domanda di AIC per il vaccino di Moderna. L'ulteriore avanzamento della procedura dipenderà dalla solidità dei dati come pure dalla disponibilità di informazioni aggiuntive fornite dall'azienda per rispondere alle domande sollevate durante la valutazione. Il comitato ha fissato una riunione straordinaria per il 6 gennaio 2021 per concludere, se possibile, la propria valutazione. L'AIC sarà valida contemporaneamente in tutti gli Stati membri dell'UE e consentirà di avviare le rispettive campagne vaccinali nello stesso momento.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/aggiornamento-sulla-valutazione-della-domanda-di-autorizzazione-all-immissione-in-commercio-del-vaccino-a-mrna-1273-per-covid-19-di-moderna>

- **Aggiornamento sulla revisione ciclica del vaccino COVID-19 di AstraZeneca (31/12/20)**

La valutazione, da parte dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA), del vaccino COVID-19 sviluppato da AstraZeneca e dall'Università di Oxford ha fatto registrare progressi nelle ultime settimane. Al momento, l'EMA sta esaminando i dati sul vaccino nell'ambito di una revisione ciclica. Sono necessarie ulteriori informazioni scientifiche su questioni legate a qualità, sicurezza ed efficacia del vaccino per sostenere il rigore previsto per AIC subordinata a condizioni. Pertanto, all'azienda è stato chiesto di fornire tali informazioni. L'EMA sta lavorando affinché si giunga all'AIC nel rispetto delle garanzie, dei controlli e degli obblighi previsti. Il vaccino, denominato COVID-19 Vaccine AstraZeneca, dovrebbe predisporre l'organismo a difendersi contro l'infezione da coronavirus SARS-CoV-2. Il virus si serve delle proteine presenti sulla sua superficie esterna, denominate proteine spike, per penetrare all'interno delle cellule umane e diffondere la malattia. COVID-19 Vaccine AstraZeneca è costituito da un altro virus (della famiglia degli adenovirus) che è stato modificato in modo da contenere il gene responsabile della produzione della proteina spike del SARS-CoV-2. L'adenovirus di per sé non è in grado di replicarsi e non provoca la malattia. Una volta iniettato, il vaccino provvede a diffondere il gene del SARS-CoV-2 nelle cellule dell'organismo. A quel punto, le cellule utilizzano il gene per produrre la proteina spike. Il sistema immunitario della persona vaccinata riconoscerà questa proteina come estranea e risponderà producendo le proprie difese naturali (ossia gli anticorpi e le cellule T). Qualora, in un momento successivo, la persona vaccinata dovesse entrare in contatto con il SARS-CoV-2, il suo sistema immunitario riconoscerà il virus e sarà pronto a combatterlo: anticorpi e cellule T possono lavorare insieme per uccidere il virus, prevenirne l'ingresso nelle cellule dell'organismo e distruggere quelle infette, contribuendo pertanto a proteggere la persona contro COVID-19.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/aggiornamento-sulla-revisione-ciclica-del-vaccino-covid-19-di-astrazeneca>

ALTRI COMUNICATI AIFA DI SICUREZZA



- **Nota Informativa Importante su Gliolan (acido 5-aminolevulinico, 5-ALA) (01/12/20)**

Informazioni importanti su Gliolan (acido 5-aminolevulinico, 5-ALA) (è indicato per la visualizzazione del tessuto neoplastico durante l'intervento chirurgico per il glioma maligno (grado OMS III e IV) negli adulti): **cosa fare in caso di intervento chirurgico ritardato e informazioni sulla fluorescenza nel glioma non di grado elevato.**

In alcune occasioni possono verificarsi ritardi e rinvii dell'intervento chirurgico nonostante 5-ALA sia stato già somministrato. Non è noto per quanto tempo la fluorescenza utile persista nelle cellule tumorali oltre la finestra definita di contrasto chiaro. Se l'intervento chirurgico viene rimandato di oltre 12 ore, deve essere riprogrammato per il giorno successivo o più tardi. Si può assumere un'altra dose di questo medicinale 2 – 4 ore prima dell'anestesia. **La somministrazione ripetuta di 5-ALA nello stesso giorno deve essere evitata** perché non sono disponibili dati sulla sicurezza.

Si ricorda ai neurochirurghi che la fluorescenza può essere riscontrata in metastasi, infiammazioni, infezioni del SNC (ascesso fungino o batterico), linfomi, alterazioni reattive o tessuti necrotici, il che non indica la presenza di cellule di glioma. D'altra parte, il tessuto non fluorescente nel campo chirurgico non esclude la presenza del tumore nella zona di infiltrazione a bassa densità dei pazienti con glioma

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/nota-informativa-importante-su-gliolan-acido-5-aminolevulinico-5-ala->

- **Nota Informativa Importante su medicinali a base di suxametonio cloruro (09/12/20)**

MUSRELAN (suxametonio cloruro anidro) è indicato come rilassante muscolare per facilitare l'intubazione endotracheale durante l'induzione di anestesia generale o situazioni di emergenza in adulti e popolazione pediatrica al di sopra dei 12 anni di età. Tale medicinale sarà disponibile a breve sul mercato italiano.

In Italia vi è un altro medicinale in commercio a base di suxametonio cloruro (MIDARINE) ma il dosaggio è riferito a suxametonio cloruro nella forma diidrata.

Ciò significa che la somministrazione di una dose di MUSRELAN pari a 1 mg/kg di peso corporeo comporta una **quantità di suxametonio somministrato maggiore del 10 % rispetto a una dose di 1 mg/kg di MIDARINE**. Questa differenza non dovrebbe, in linea teorica, influire sulla sicurezza e sull'efficacia, tuttavia non sono stati condotti studi comparativi tra le due formulazioni.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/nota-informativa-importante-su-medicinali-a-base-di-suxametonio-cloruro>

- **Nota Informativa Importante su Metamizolo (15/12/20)**

Sono stati riportati casi di danno epatico farmaco indotto (DILI) con l'uso del metamizolo, medicinale con potenti proprietà analgesiche e antipiretiche indicato dai 3 mesi di età per il trattamento di stati dolorosi o febbrili gravi o resistenti.

U.O. Assistenza Farmaceutica Ospedaliera e Territoriale e Ricerca Clinica

E' necessario informare i pazienti:

- Su come riconoscere precocemente i sintomi suggestivi di danno epatico farmaco indotto;
- di interrompere il trattamento con metamizolo in caso di comparsa di sintomi, e contattare il medico, in modo da valutare e monitorare la funzionalità epatica.

Il metamizolo non deve essere ri-somministrato in pazienti con episodi di danno epatico in corso di trattamento con metamizolo.

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

• **Nota Informativa Importante su Epaclob (17/12/20 e 30/12/20)**

Aggiornamento sul rischio di depressione respiratoria e sedazione associato a Epaclob 1 mg/ml e 2 mg/ml sospensione orale® (clobazam).

- Epaclob 1 mg/ml e 2 mg/ml sospensione orale non sono bioequivalenti alle compresse di clobazam (una delle forme farmaceutiche di riferimento nell'Unione Europea). Con l'assunzione di Epaclob, clobazam raggiunge concentrazioni plasmatiche più elevate rispetto alla stessa dose **assunta sotto forma di** compresse. Quindi deve essere esercitata cautela nel passaggio da una forma farmaceutica all'altra. La stessa cautela deve essere esercitata nell'eventuale passaggio tra la forma farmaceutica in capsule disponibile sul mercato italiano (per una differente indicazione) ed Epaclob
- Ciò può portare a un aumentato rischio di depressione respiratoria e sedazione, che può essere più evidente nel passaggio dalla formulazione in compresse alla sospensione orale.

L'assenza di dati di bioequivalenza tra Epaclob e clobazam capsule rigide porta a prendere le stesse precauzioni nel passaggio tra le capsule e la sospensione orale.

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

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

• **Nota Informativa Importante su Nubriveo (brivaracetam) (22/12/20)**

AIFA rende disponibili nuove e importanti informazioni su Nubriveo (brivaracetam).

- Un numero esiguo di flaconi di vetro appartenenti a lotti diversi di Nubriveo®10mg/mL (brivaracetam) soluzione orale, 300 mL, hanno un diametro del collo leggermente più stretto, rendendo così difficile l'inserimento dell'adattatore per estrarre la soluzione.
- Informi il paziente/chi si prende cura del paziente di tale problema quando dispensa il medicinale. Se l'adattatore non si inserisce nel flacone e ci sono difficoltà nell'estrarre la dose, il flacone deve essere sostituito.
- Il difetto del collo del flacone non impatta la sicurezza di Nubriveo® soluzione orale. Tuttavia, un minimo rischio di errore nel dosaggio non può essere escluso.

Solamente il lotto 299727 è stato distribuito in Italia.

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

• Nota Informativa Importante su Kaletra (lopinavir/ritonavir) (23/12/20)

Kaletra (lopinavir/ritonavir) (80 mg+ 20mg)/ml soluzione orale, 2 flaconi contenenti due siringhe per uso orale da 2 ml: presenza di particelle di natura ammidica nelle siringhe per uso orale da 2 ml.

Sintesi del difetto di qualità identificato

- Nel mese di Novembre 2020 sono state osservate particelle/flocculi di piccole dimensioni nelle siringhe per uso orale da 2 ml utilizzate per la somministrazione di Kaletra (80+20) mg soluzione orale.
- Il materiale identificato è stato l'erucamide, che è classificato e certificato come additivo alimentare ed è stato accertato durante una valutazione tossicologica. Queste raccomandazioni sono finalizzate a rimuovere queste particelle nel modo più completo possibile.
- Le particelle/flocculi osservati sono liberi nelle siringhe e potrebbero potenzialmente disperdersi nella soluzione orale.
- Le particelle/flocculi sono troppo piccoli per bloccare la siringa e causare lesioni fisiche o ostruzioni interne anche se ingerite da bambini molto piccoli.
- Il rischio di danni derivanti dall'ingestione delle particelle/flocculi con la soluzione orale è trascurabile, pertanto il prodotto è sicuro da usare per somministrazione orale.
- Questo difetto di qualità riguarda esclusivamente le siringhe per uso orale da 2 ml; la qualità e la sicurezza di Kaletra soluzione orale non sono impattate.
- In Italia, alla data del 23 dicembre 2020 non sono presenti sul canale distributivo unità di medicinale interessate dal Difetto di Qualità oggetto della presente comunicazione.
- AbbVie consiglia di lavare la siringa prima del primo utilizzo. Le informazioni riportate nel foglio illustrativo e le istruzioni nel riquadro sottostante raccomandano il lavaggio dopo ogni utilizzo. La stessa istruzione deve essere seguita per lavare la siringa prima del primo utilizzo.

E' importante lasciar asciugare la siringa completamente prima di utilizzarla per il dosaggio.

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

• Nota Informativa Importante su Zerbaxa (23/12/20)

Richiamo volontario globale: Zerbaxa 1 g/0,5 g polvere per concentrato per soluzione per infusione a base di ceftolozano solfato / tazobactam sodico.

- Sette lotti di Zerbaxa non hanno superato i test di sterilità. Nessuno di questi lotti è stato rilasciato sul mercato.
- Tutti i lotti di prodotto distribuiti sul mercato hanno soddisfatto le specifiche per il rilascio autorizzate, inclusa la sterilità.
- Tuttavia, **in via precauzionale**, MSD sta effettuando un richiamo di tutti i lotti di Zerbaxa, in corso di validità. Si tratta di un richiamo volontario condotto a livello delle farmacie ospedaliere. Saranno poi ritirati da MSD entro 6 mesi.
- Gli operatori sanitari devono immediatamente interrompere l'uso di Zerbaxa e considerare un piano di trattamento alternativo.

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

U.O. Assistenza Farmaceutica Ospedaliera e Territoriale e Ricerca Clinica

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