

COMUNICATI DI FARMACOVIGILANZA Numero 9/2020

Comunicato Sicurezza Farmaci Novembre 2020



“Ovunque l’arte della medicina sia amata, c’è anche l’amore per l’umanità”

Ippocrate

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 del vaccino a base di mRNA per COVID-19 di Moderna Biotech Spain, S.L.
- Considerazioni EMA sull’approvazione dei vaccini per Covid-19
- Aggiornamento su remdesivir - EMA valuterà i nuovi dati dello studio “Solidarity”
- Aggiornamento della comunicazione ai CRFV/RLFV sulla gestione delle segnalazioni di Sospette Reazioni Avverse relative a medicinali utilizzati nella terapia del Covid-19



Altri Comunicati:

- **Nota Informativa Importante su Gilenya® (fingolimod)**
- **Nota Informativa Importante su Tecfidera® (dimetilfumarato)**
- **Comunicazione EMA su ulipristal acetato**
- **Nitrosammine: EMA allinea le raccomandazioni per i sartani a quelle per le altre classi di medicinali**

COMUNICATI RELATIVI AL COVID-19 (NOVEMBRE 2020)



- **EMA avvia la revisione ciclica del vaccino a base di mRNA per COVID-19 di Moderna Biotech Spain, S.L. (16/11/2020)**

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha avviato la revisione ciclica dei dati sul vaccino per COVID-19, noto come mRNA-1273, sviluppato da Moderna Biotech Spain, S.L.. La decisione del CHMP di avviare la revisione ciclica del vaccino mRNA-1273 si basa sui risultati preliminari di studi non clinici e di studi clinici negli adulti che suggeriscono che il vaccino induce la produzione di anticorpi e cellule T che colpiscono il virus. Al momento sono in corso studi clinici di grandi dimensioni che coinvolgono diverse migliaia di persone e i cui risultati dovrebbero essere disponibili in tempi brevi. Nell'ambito della sua valutazione, EMA stabilirà se il vaccino rispetta gli usuali standard di efficacia, sicurezza e qualità.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/ema-avvia-la-revisione-ciclica-del-vaccino-a-base-di-mrna-per-covid-19-di-moderna-biotech-spain-s-l->

- **Considerazioni EMA sull'approvazione dei vaccini per Covid-19 (19/11/2020)**

Data la natura globale della pandemia e la necessità di garantire che gli sviluppatori di vaccini generino prove solide che soddisfino i requisiti regolatori a livello globale, l'EMA e le agenzie regolatorie internazionali hanno concordato i principi chiave per il disegno degli studi per COVID-19. Sono state adottate procedure che consentono la revisione ciclica dei dati sulla qualità come pure dei dati non clinici e clinici presentati alle autorità regolatorie dell'UE. **L'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) nell'UE può essere concessa ove sia dimostrato che i benefici del vaccino superano i rischi noti o potenziali.** L'EMA prevede che, nel momento in cui sarà concessa l'AIC al vaccino, la sicurezza e l'efficacia saranno state dimostrate negli adulti, compresi i soggetti con comorbilità preesistenti e le persone di età superiore ai 65 anni. È stato elaborato un **piano centrale di gestione del rischio** per definire i requisiti per il monitoraggio post-approvazione e la sorveglianza rafforzata sulla sicurezza non appena i vaccini saranno stati rilasciati, in modo che l'EMA possa agire il più rapidamente possibile nel momento in cui si riceve una segnalazione.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/considerazioni-ema-sull-approvazione-dei-vaccini-per-covid-19>

- **Aggiornamento su remdesivir - EMA valuterà i nuovi dati dello studio “Solidarity”(23/11/2020)**

L'EMA è consapevole che l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha aggiornato le sue linee guida sconsigliando l'uso di remdesivir nei pazienti ospedalizzati con COVID-19, indipendentemente dalla severità della malattia sulla base di una recente meta-analisi. Remdesivir è stato autorizzato nell'UE nel luglio 2020 per il trattamento di COVID-19 in adulti e adolescenti a partire da 12 anni di età con polmonite che necessitano di ossigeno supplementare, sulla base dei risultati dello studio NIAID-ACTT-1, uno studio randomizzato controllato che ha dimostrato un miglioramento dei tempi di recupero, riducendo il tempo trascorso in ospedale. La raccomandazione dell'OMS si basa su una revisione sistematica e su una meta-analisi di quattro studi randomizzati che ha incluso lo studio NIAID-ACTT-1 e lo studio “Solidarity”.

Secondo l'OMS, il livello di certezza dei risultati della meta-analisi è basso e le prove non hanno dimostrato che remdesivir non ha alcun beneficio. Nel giungere a queste raccomandazioni, l'OMS ha anche considerato le implicazioni sulle risorse sanitarie in vista del costo di remdesivir e della necessità di somministrarlo per via endovenosa. EMA ha richiesto i dati completi dello studio “Solidarity” all'OMS. Una volta che i dati saranno disponibili, **l'EMA valuterà i risultati, assieme ad altri dati rilevanti, per vedere se sono necessarie modifiche all'autorizzazione all'immissione in commercio di remdesivir nell'UE.** In termini di sicurezza, remdesivir è ben tollerato, con un tasso simile di eventi avversi che si verificano nei pazienti trattati con remdesivir o con placebo.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/aggiornamento-su-remdesivir-ema-valutera-i-nuovi-dati-dello-studio-solidarity->

- **Aggiornamento della comunicazione ai CRFV/RLFV sulla gestione delle segnalazioni di Sospette Reazioni Avverse relative a medicinali utilizzati nella terapia del Covid-19 (27/11/2020)**

L'AIFA, in seguito all'aggiornamento della versione 23.1 del dizionario **MedDRA**, intende integrare l'allegato 1 alla “Comunicazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco ai CRFV /RLFV sulla gestione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse relative a medicinali utilizzati nella terapia del COVID-19”, con l'aggiunta di **ulteriori 61 termini relativi all'infezione da COVID-19.**

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/aggiornamento-della-comunicazione-ai-crfv-rlfv-sulla-gestione-delle-segnalazioni-di-sospette-reazioni-avverse-relative-a-medicinali-utilizzati-nella-t>

ALTRI COMUNICATI AIFA DI SICUREZZA



• Nota Informativa Importante su Gilenya® (fingolimod) (10/11/2020)

Gilenya (fingolimod) – Aggiornamento delle raccomandazioni per minimizzare il rischio di danno epatico indotto da farmaci (**DILI**). Fingolimod è indicato in monoterapia, come farmaco *disease modifying*, nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei pazienti adulti e pediatrici di 10 anni di età e oltre. Sono stati riportati casi di **insufficienza epatica acuta** che hanno richiesto trapianto di fegato e di danno epatico clinicamente significativo in pazienti trattati con fingolimod. L'aumento degli enzimi epatici è una reazione avversa molto comune del farmaco ma a causa della gravità dei recenti casi segnalati, è stato rafforzato il monitoraggio per minimizzare il rischio di DILI:

Gli esami di funzionalità epatica devono essere effettuati prima di iniziare il trattamento e ai mesi 1, 3, 6, 9 e 12 durante il trattamento e in seguito periodicamente fino a 2 mesi dopo l'interruzione.

In assenza di sintomi clinici:

- se i livelli di transaminasi epatiche sono fuori range di normalità si deve istituire un monitoraggio più frequente, comprendente la bilirubina sierica e la fosfatasi alcalina (ALP);
- se i livelli di transaminasi sono fuori range di normalità associati ad un qualsiasi aumento della bilirubina sierica, fingolimod deve essere interrotto. Se i livelli sierici ritornano alla norma, il trattamento con fingolimod può essere ripreso sulla base di una valutazione attenta del profilo beneficio-rischio del paziente.

In presenza di sintomi clinici indicativi di disfunzione epatica:

- gli enzimi epatici e la bilirubina devono essere controllati prontamente e il trattamento con fingolimod deve essere interrotto se si conferma il significativo danno epatico.

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

• Nota Informativa Importante su Tecfidera® (dimetilfumarato) (12/11/2020)

Tecfidera® (dimetilfumarato): Raccomandazioni aggiornate sulla base dei casi di **leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)** nell'ambito della linfopenia lieve. Tecfidera è autorizzato per il trattamento di adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente. Tecfidera può causare linfopenia. La PML è una grave infezione opportunistica causata dal virus JCV, i cui fattori di rischio in presenza di JCV includono un sistema immunitario indebolito.

- Sono stati riportati casi di PML nell'ambito di linfopenia lieve in pazienti trattati con Tecfidera; in precedenza, la PML era stata confermata solo nell'ambito di una linfopenia da moderata a severa.
- Tutti i pazienti devono essere sottoposti alla misurazione della conta assoluta linfocitaria prima dell'inizio del trattamento e successivamente ogni 3 mesi.
- Tecfidera è controindicato nei pazienti con PML sospetta o confermata.

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

- La terapia con Tecfidera non deve essere iniziata in pazienti con linfopenia grave (conte linfocitarie $<0,5 \times 10^9/L$).
- Il trattamento con Tecfidera deve essere interrotto in pazienti con linfopenia grave che persiste da più di 6 mesi.
- Se un paziente sviluppa la PML, la terapia con Tecfidera deve essere interrotta definitivamente.
- È necessario raccomandare ai pazienti di informare chi vive con lui o chi lo assiste riguardo ai sintomi indicativi di PML, poiché potrebbero notare dei sintomi di cui il paziente non è consapevole.
- I medici devono valutare i loro pazienti per stabilire se i sintomi siano indicativi di disfunzione neurologica e, in tal caso, se questi sintomi siano tipici della SM o se possano indicare la PML; al primo segno o sintomo indicativo di PML, Tecfidera deve essere sospeso.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/nota-informativa-importante-su-tecfidera-dimetilfumarat-1>

- **Comunicazione EMA su ulipristal acetato (13/11/2020)**

Il comitato per i medicinali per uso umano dell'EMA (CHMP) ha raccomandato di limitare l'uso di medicinali contenenti ulipristal acetato 5 mg (Esmya e medicinali generici) in seguito a casi di grave danno epatico che in alcuni casi richiedono trapianto di fegato. Questi medicinali possono quindi essere utilizzati soltanto per il trattamento dei **fibromi uterini in donne in pre-menopausa per le quali l'intervento chirurgico non è adeguato o non si è rivelato efficace**. I medicinali non devono essere utilizzati per controllare i sintomi dei fibromi uterini in attesa del trattamento chirurgico. Il PRAC aveva avvisato che questi medicinali non dovevano essere commercializzati nell'UE. Il CHMP ha ritenuto che i **benefici di ulipristal acetato 5 mg nel controllare i fibromi possano superare questo rischio nelle donne per le quali non sono disponibili altre opzioni di trattamento**. Di conseguenza, il CHMP ha raccomandato di mantenere il medicinale disponibile solo nei casi selezionati. Il parere del CHMP sarà ora trasmesso alla Commissione europea, la quale, a tempo debito, emetterà una decisione finale giuridicamente vincolante applicabile a tutti gli Stati membri dell'UE.

Ulipristal acetato è inoltre autorizzato come medicinale monodose per la contraccezione d'emergenza. La raccomandazione in questione non riguarda questi contraccettivi d'emergenza monodose.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/comunicazione-ema-su-ulipristal-aceta-3>

- **Nitrosammine: EMA allinea le raccomandazioni per i sartani a quelle per le altre classi di medicinali (13/11/2020)**

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha allineato le raccomandazioni per limitare le impurezze nitrosamminiche nei sartani alle recenti raccomandazioni formulate per le altre classi di medicinali. La modifica principale riguarda i **limiti per le nitrosammine** che in precedenza venivano applicati ai principi attivi ma che **ora si applicheranno ai prodotti finiti** (ad es. compresse). Tali limiti, sulla base di norme concordate a livello internazionale, assicurano che l'aumento del rischio di cancro da nitrosammine in qualsiasi sartano sia inferiore a 1 su 100.000 per una persona che assume il medicinale per tutta la vita. Le aziende devono disporre di adeguate strategie di controllo per prevenire o limitare al

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

massimo la presenza di impurezze nitrosamminiche. Nella maggior parte dei sartani queste impurezze non sono state riscontrate o erano presenti a livelli molto bassi.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/nitrosammine-ema-allinea-le-raccomandazioni-per-i-sartani-a-quelle-per-le-altre-classi-di-medicinali>

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