COMUNICATI DI FARMACOVIGILANZA Numero 9/2021

Comunicato Sicurezza Farmaci Settembre 2021

"E magari, quando avremo superato questa prova, tutti insieme impareremo una vita saggia e nuova "
(Roberto Piumini)

SINTESI DEI PIÙ RECENTI SEGNALI SULLA SICUREZZA DEI FARMACI

Note Informative AIFA-EMA

In questo numero comunicati relativi al COVID-19:

- **Considerazioni ECDC-EMA su dosi aggiuntive e di richiamo dei vaccini anti-COVID-19**
- **Ema valuta i dati sulla dose di richiamo del vaccino anti-COVID-19 Comirnaty**
- **Aumento della capacità produttiva per il vaccino anti-COVID-19 di BioNTech/Pfizer**
- **EMA valuta i dati sulla dose di richiamo del vaccino anti-COVID-19 Spikevax**

Altri Comunicati:

- **Imbruvica (ibrutinib): nuovo segnale di sicurezza sull'uso in combinazione con rituximab e ACE inibitori**
- **Nota Informativa Importante su RoActemra (tocilizumab)**
- **Nota Informativa Importante su CHAMPIX (varenicline)**

COMUNICATI RELATIVI AL COVID-19 (Settembre 2021)

Considerazioni ECDC-EMA su dosi aggiuntive e di richiamo dei vaccini anti-COVID-19 (02/09/2021)

Secondo una relazione tecnica del Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) pubblicata oggi, sulla base delle attuali evidenze non vi è necessità urgente di somministrare dosi di richiamo dei vaccini ai soggetti della popolazione generale che hanno completato il ciclo vaccinale. Dalla relazione si evince inoltre che, per coloro che presentano un sistema immunitario gravemente indebolito, dovrebbero già essere prese in considerazione dosi aggiuntive nell'ambito della vaccinazione primaria.

I dati relativi all'efficacia e alla durata della protezione dimostrano che al momento tutti i vaccini autorizzati nell'UE/SEE garantiscono un'elevata protezione contro l'ospedalizzazione, la malattia severa e il decesso correlati a COVID-19, mentre circa un adulto su tre di età maggiore di 18 anni nell'UE/SEE non ha ancora completato la vaccinazione primaria. Alla luce di ciò, la priorità dovrebbe ora essere quella di vaccinare tutti i soggetti idonei che non hanno ancora completato il ciclo di vaccinazione raccomandato. Per integrare gli sforzi di vaccinazione, è altresì fondamentale continuare ad applicare misure quali il distanziamento fisico, l'igiene delle mani e delle vie respiratorie e l'uso di mascherine ove necessario, in particolare in contesti ad alto rischio quali residenze sanitarie assistenziali o reparti ospedalieri con pazienti a rischio di COVID-19 severa.

È importante distinguere tra dosi di richiamo per le persone con sistema immunitario normale e dosi aggiuntive per coloro che presentano un sistema immunitario indebolito. Alcuni studi riferiscono che una dose aggiuntiva di vaccino può migliorare la risposta immunitaria in individui immunocompromessi, come i soggetti che hanno ricevuto un trapianto di organo e le cui risposte iniziali alla vaccinazione sono risultate basse. In tali casi, la possibilità di somministrare una dose aggiuntiva dovrebbe essere presa in considerazione già da subito. Si potrebbe anche valutare la possibilità di somministrare una dose aggiuntiva, a titolo precauzionale, agli anziani fragili, in particolare a coloro che vivono in ambienti chiusi, come le residenze sanitarie assistenziali.

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) sta valutando i dati sulle dosi aggiuntive e stabilirà se sarà necessario aggiornare le informazioni sul prodotto dei vaccini; inoltre, valuterà i dati sulle dosi di richiamo. Nel frattempo, gli Stati membri possono prendere in considerazione piani preparatori per la somministrazione di dosi di richiamo e di dosi aggiuntive.

Le indicazioni sulle modalità di somministrazione dei vaccini rimangono prerogativa dei gruppi nazionali di consulenza tecnica per l'immunizzazione (NITAG) che orientano le campagne vaccinali in ciascuno Stato membro dell'UE. I NITAG sono nella posizione migliore per tener conto delle condizioni locali, tra cui la

diffusione del virus (in particolare qualsiasi variante che desta preoccupazione), la disponibilità di vaccini e le capacità dei sistemi sanitari nazionali.

L'ECDC aggiornerà la propria relazione tecnica man mano che continuerà la collaborazione con EMA nella raccolta e valutazione dei dati disponibili su dosi di richiamo e dosi aggiuntive. È opportuno che prosegua lo stretto monitoraggio dei dati sull'efficacia dei vaccini e sulle infezioni intercorrenti, in particolare tra i gruppi vulnerabili a rischio di COVID-19 severa e tra coloro che vivono in ambienti chiusi. Nel frattempo, gli Stati membri devono prepararsi all'eventualità di adattare i loro programmi vaccinali qualora si notasse una riduzione sostanziale dell'efficacia dei vaccini in uno o più sottogruppi della popolazione.

https://www.aifa.gov.it/-/considerazioni-ecdc-ema-su-dosi-aggiuntive-e-di-richiamo-dei-vaccini-anti-covid-19

EMA valuta i dati sulla dose di richiamo del vaccino anti-COVID-19 Comirnaty (06/09/2021)

L'EMA ha avviato la valutazione della domanda di autorizzazione all'uso di una dose di richiamo di Comirnaty da somministrare 6 mesi dopo la seconda dose a persone di età pari o superiore a 16 anni. Le dosi di richiamo sono somministrate alle persone vaccinate (ossia a coloro che hanno completato la vaccinazione primaria) per ripristinare la protezione dopo il calo.

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA condurrà una valutazione accelerata dei dati presentati dall'azienda che commercializza Comirnaty, compresi i risultati provenienti da uno studio clinico in corso su circa 300 adulti con un sistema immunitario sano che hanno ricevuto una dose di richiamo approssimativamente 6 mesi dopo la seconda dose.

Il CHMP stabilirà se sarà necessario aggiornare le informazioni sul prodotto del vaccino. L'esito della valutazione è previsto nelle prossime settimane, a meno che non siano necessarie informazioni supplementari, e sarà comunicato dall'Agenzia europea.

Separatamente, l'EMA sta anche valutando i dati presenti in letteratura sull'uso di una terza dose aggiuntiva di un vaccino a mRNA (Comirnaty o SpikeVax) in soggetti gravemente immunocompromessi (ossia soggetti che presentano un sistema immunitario indebolito). Le persone con sistema immunitario molto indebolito che non raggiungono un livello adeguato di protezione con la vaccinazione primaria standard possono aver bisogno di una dose "aggiuntiva" nell'ambito della stessa vaccinazione primaria.

L'EMA renderà noto anche l'esito di questa valutazione a tempo debito.

https://www.aifa.gov.it/-/ema-valuta-i-dati-sulla-dose-di-richiamo-del-vaccino-anti-covid-19-comirnaty

Aumento della capacità produttiva per il vaccino anti-COVID-19 di BioNTech/Pfizer (09/09/2021)

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha approvato siti aggiuntivi per la produzione di Comirnaty, il vaccino anti-COVID-19 sviluppato da BioNTech e Pfizer.

https://www.aifa.gov.it/-/aumento-della-capacit%C3%A0-produttiva-per-il-vaccino-anti-covid-19-di-biontech/pfizer-1

EMA valuta i dati sulla dose di richiamo del vaccino anti-COVID-19 Spikevax (27/09/2021)

L'EMA ha avviato la valutazione della domanda di autorizzazione all'uso di una dose di richiamo di Spikevax (il vaccino anti-COVID-19 di Moderna) da somministrare almeno 6 mesi dopo la seconda dose a persone di età pari o superiore a 12 anni.

Le dosi di richiamo sono somministrate alle persone vaccinate (ossia a coloro che hanno completato la vaccinazione primaria) per ripristinare la protezione dopo il calo.

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA condurrà una valutazione accelerata dei dati presentati dall'azienda che commercializza Spikevax (Moderna), compresi i risultati provenienti da uno studio clinico in corso.

Sulla base dell'esame, il CHMP raccomanderà se aggiornare le informazioni sul prodotto del vaccino. L'EMA renderà noto l'esito della valutazione a tempo debito.

https://www.aifa.gov.it/-/ema-valuta-i-dati-sulla-dose-di-richiamo-del-vaccino-anti-covid-19-spikevax

ALTRI COMUNICATI AIFA DI SICUREZZA

Imbruvica (ibrutinib): nuovo segnale di sicurezza sull'uso in combinazione con rituximab e ACE inibitori (17/09/2021)

Imbruvica è un medicinale per il trattamento di alcuni tumori del sangue come il linfoma mantellare, la leucemia linfatica cronica (LLC) e la macroglobulinemia di Waldenström (nota anche come linfoma linfoplasmocitico).

Un'analisi ad interim di uno studio clinico non sponsorizzato ha suggerito che il rischio di morte improvvisa o cardiaca nei pazienti trattati con un ACE inibitore all'ingresso nello studio era aumentato nei pazienti randomizzati a ibrutinib e rituximab, rispetto a quelli randomizzati a fludarabina, ciclofosfamide e rituximab.

A seguito della riunione plenaria di settembre, il PRAC ha discusso nuove informazioni emergenti e ha deciso che è necessaria la revisione di ulteriori dati prima di poter fornire una raccomandazione agli operatori sanitari e ai pazienti.

Mentre la valutazione è in corso, gli operatori sanitari devono continuare a seguire le attuali informazioni sul prodotto per Imbruvica. Si ricorda ai pazienti di non interrompere l'assunzione di Imbruvica o ACE inibitori senza aver prima consultato il proprio medico curante e di consultare un medico in caso di domande o dubbi.

Per ulteriori informazioni si rimanda al sito web di EMA

https://www.aifa.gov.it/-/imbruvica-ibrutinib-nuovo-segnale-di-sicurezza-sull-uso-in-combinazione-con-rituximab-e-ace-inibitori

Nota Informativa Importante su RoActemra (tocilizumab) (28/09/2021)

Sintesi:

- Si prevede una carenza temporanea in Italia nella fornitura di RoActemra 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione (e.v.) a partire dal giorno 16/09/2021. Il rifornimento è previsto entro il giorno 21/12/2021.
- In caso di carenza nella fornitura, l'interruzione del trattamento con RoActemra potrebbe portare al verificarsi di una recidiva (aumento dell'attività della malattia/peggioramento dei sintomi) nelle seguenti indicazioni terapeutiche approvate per le formulazioni e.v.: artrite reumatoide (AR) (adulti), artrite idiopatica giovanile poli articolare (AIGp) (in pazienti con età pari o superiore ai 2 anni), artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs) (in pazienti con età pari o superiore a 2 anni).
- Si dovrebbe quindi rivalutare l'attuale condizione generale della malattia del paziente, il regime di trattamento e il potenziale rischio di una recidiva (nel caso in cui le dosi di RoActemra vengano saltate per tutta la durata della carenza pari a 14 settimane).
- Per i pazienti con rischio di recidiva sono disponibili trattamenti alternativi:
    - per AR, AIGp e AIGs:
        - Per AR, è stato autorizzato anche il trattamento con sarilumab s.c.; è necessario stabilire l'appropriatezza delle condizioni del paziente per il passaggio a questa terapia.
        - Nel caso in cui la terapia e.v. sia esaurita, iniziarne una a base di tocilizumab s.c. già dalla successiva dose di soluzione e.v. programmata. Alla risoluzione della carenza

della fornitura, può essere reintrodotta la terapia a base di tocilizumab e.v. circa 2 settimane dopo l'ultima iniezione s.c.

- per la sindrome da rilascio di citochine (CRS) indotta da cellule CAR-T: poiché solo tocilizumab e.v. è stato approvato per questa patologia, l'azienda si impegna a garantirne la fornitura. In alcune circostanze, i pazienti potrebbero dover recarsi presso l'ospedale/la clinica di riferimento per la somministrazione di un trattamento alternativo.

Informazioni di base e potenziale impatto dell'interruzione del trattamento

RoActemra (tocilizumab) in formulazione endovenosa è indicato per:

- Artrite reumatoide (AR) in pazienti adulti (s.c. e e.v.);
- Artrite idiopatica giovanile poli articolare (AIGp) in pazienti con età pari o superiore ai 2 anni;
- Artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs) in pazienti con età pari o superiore ai 2 anni;
- Sindrome da rilascio di citochine (CRS) indotta da CAR-T in pazienti adulti e pazienti pediatrici di età pari o superiore ai 2 anni.

In Italia, il tocilizumab e.v. è impiegato anche per il trattamento dei pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica (legge 648/96). È in valutazione la possibile autorizzazione di trattamenti alternativi.

Lo scopo di questa comunicazione è quello di informarLa di una carenza temporanea nelle forniture per RoActemra 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione (RoActemra e.v.), e di fornire opzioni terapeutiche per mitigare qualsiasi rischio potenziale di recidiva nei pazienti durante questo periodo.

Questa carenza nelle forniture non è legata ad alcun problema di sicurezza ed è relativa alla sola formulazione endovena. La domanda globale di RoActemra è aumentata ad un ritmo senza precedenti. Attualmente la formulazione sottocute non è impattata.

Roche ha considerato attentamente varie opzioni per gestire al meglio questo divario tra domanda e offerta. Per RoActemra e.v. la situazione viene gestita in modo proattivo su base continua. L'obiettivo è quello di minimizzare l'impatto su ogni singolo paziente. Tuttavia, diversi Paesi saranno colpiti in momenti diversi, a seconda delle scorte attuali, e non si può escludere che alcuni di essi possano dover far fronte a una carenza di entrambe le formulazioni (RoActemra s.c. e RoActemra e.v.) nello stesso momento. Le date di inizio e di fine previste per la carenza di forniture in Italia sono comunicate di seguito e sono disponibili anche nella sezione Sintesi soprariportata.

Non si può escludere il rischio di recidiva (aumento dell'attività della malattia/peggioramento dei sintomi) nel caso in cui i pazienti saltassero una o più dosi programmate di RoActemra a causa di questa carenza temporanea. Sono disponibili opzioni di trattamento alternative per i pazienti a rischio di recidiva, come descritto nella sezione Sintesi sopra riportata.

Roche sta lavorando a pieno ritmo per aumentare la capacità produttiva e la fornitura estendendo la rete di produzione e attuando una collaborazione attiva con partner esterni per massimizzare la produzione di RoActemra, ove possibile, con l'obiettivo di aumentare la fornitura disponibile a livello globale.

Sulla base dei dati attuali, per l'Italia si prevede una carenza di RoActemra e.v. a partire dal giorno 16/09/2021. Il rifornimento è previsto entro il giorno 21/12/2021.

https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-roactemra-tocilizumab-

Nota Informativa Importante su CHAMPIX (varenicline) (30/09/2021)

Riepilogo delle informazioni riguardo al richiamo dei lotti di CHAMPIX (varenicline) a causa della presenza dell'impurezza N-nitroso-vareniclina al di sopra dei livelli di assunzione giornalieri accettabili:

- Tutti i lotti di CHAMPIX (vareniclina) in cui sono stati riscontrati livelli di N-nitroso-vareniclina al di sopra dei livelli di assunzione giornalieri accettabili stabiliti a livello europeo sono stati ritirati.
- In base ai dati disponibili, non c'è un rischio immediato per i pazienti che assumono il medicinale
- Il ritiro dei lotti determinerà ulteriori carenze del medicinale CHAMPIX (un precedente ritiro di diversi lotti è stato effettuato a luglio 2021)
- Per i pazienti che sono già in trattamento con CHAMPIX, potrebbe non essere possibile completare la terapia e gli operatori sanitari potrebbero considerare il passaggio ad altre alternative terapeutiche.
- Le alternative potranno essere diverse nei vari paesi, ma potrebbero includere il trattamento sostitutivo con nicotina (NRT – Nicotine Replacement Therapy) e buproprione.
- Gli operatori sanitari devono inoltre tenere conto della possibile necessità di ridurre gradualmente il dosaggio, come riportato nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) "Alla fine del trattamento, l'interruzione di CHAMPIX è stata associata ad un aumento di irritabilità, desiderio compulsivo di fumare, depressione e/o insonnia fino al 3% dei pazienti."
- Gli operatori sanitari devono informare i pazienti in trattamento di non interrompere l'assunzione di CHAMPIX senza consultarli, e di contattare il proprio medico prescrittore per ogni dubbio o chiarimento, se necessario.

La NII completa in "Documenti correlati"

https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-champix-varenicline-1

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 30aprile 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**