

## COMUNICATI DI FARMACOVIGILANZA Numero 2/2021

### Comunicato Sicurezza Farmaci Febbraio 2021



*“La potenza umana è limitata.  
Ma supporteremo di buon animo gli avvenimenti contrari,  
se siamo consapevoli di aver svolto il nostro compito”  
Baruch Spinoza (1632 –1677)*

## 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 dell'associazione di anticorpi REGN-COV2 (casirivimab / imdevimab)
- Avviata da EMA la revisione ciclica del vaccino anti-COVID-19 di Novavax (NVX-CoV2373)
- EMA procede alla revisione dei dati sull'uso degli anticorpi monoclonali contro COVID-19



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

- EMA avvia la revisione ciclica del vaccino anti-COVID-19 di CureVac (CVnCoV)
- EMA riceve la domanda di AIC subordinata a condizioni per il vaccino COVID-19 Vaccine Janssen
- EMA valuta l'uso di Veklury in pazienti con COVID-19 che non necessitano di ossigenoterapia supplementare
- EMA avvia la revisione ciclica di regdanvimab, anticorpo di Celltrion contro COVID-19
- Comunicazione EMA - Adattare i vaccini anti-COVID-19 alle varianti del SARS-CoV-2: orientamenti per i produttori di vaccini
- L'EMA formula raccomandazioni sull'uso dell'associazione di anticorpi REGN-COV2 (casirivimab / imdevimab)



Altri Comunicati:

- Nota Informativa Importante su EUTIROX (levotiroxina)
- Nota Informativa Importante su Alkindi
- Nota Informativa Importante su Respreeza
- Nota Informativa Importante su Talidomide Accord
- Avvio di una revisione dei medicinali a base di amfepramone
- Sospensione precauzionale della commercializzazione del medicinale per la talassemia Zynteglo
- Nota Informativa Importante su Lojuxta (lomitapide)

## COMUNICATI RELATIVI AL COVID-19 (FEBBRAIO 2021)



### EMA avvia la revisione ciclica dell'associazione di anticorpi REGN-COV2 (casirivimab / imdevimab) (01/02/21)

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha avviato la revisione ciclica (*rolling review*) dei dati relativi a un farmaco noto come associazione di **anticorpi REGN-COV2 (casirivimab / imdevimab)**, sviluppato in collaborazione da Regeneron Pharmaceuticals, Inc. e F. Hoffman-La Roche, Ltd (Roche) per il trattamento e la prevenzione di COVID-19.

La decisione del CHMP di avviare la revisione ciclica si basa sui risultati preliminari di uno studio che indica un effetto benefico del medicinale nel ridurre la quantità di virus presente nel sangue (carica virale) in pazienti con COVID-19 non ospedalizzati. Tuttavia, l'EMA non ha ancora valutato lo studio completo ed è troppo presto per trarre conclusioni sul rapporto beneficio/rischio del medicinale.

L'EMA ha iniziato a valutare il primo blocco di dati sul medicinale provenienti da studi di laboratorio e da studi sugli animali (dati non clinici).

Il CHMP valuterà tutti i dati relativi a questo medicinale, comprese le prove di uno studio condotto su pazienti con COVID-19 ospedalizzati e di altri studi clinici non appena saranno disponibili.

La revisione ciclica continuerà fino a quando non saranno disponibili sufficienti prove a sostegno di una domanda formale di autorizzazione all'immissione in commercio.

L'EMA valuterà la conformità del medicinale agli usuali standard di efficacia, sicurezza e qualità. Sebbene non sia ancora possibile prevedere la tempistica complessiva, la procedura dovrebbe essere più breve rispetto a quella ordinaria, grazie al tempo risparmiato durante la revisione ciclica.

#### **Qual è il meccanismo d'azione previsto del medicinale?**

Questo medicinale è composto da due anticorpi monoclonali, casirivimab e imdevimab. Un anticorpo monoclonale è un anticorpo (un tipo di proteina) progettato per riconoscere e legarsi ad una struttura specifica (chiamata antigene). Casirivimab e imdevimab sono stati progettati per legarsi alla proteina *spike* di SARS-CoV-2 in due diversi siti. Quando i principi attivi sono legati alla proteina *spike*, il virus non è in grado di penetrare nelle cellule dell'organismo.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/ema-avvia-la-revisione-ciclica-dell-associazione-di-anticorpi-regn-cov2-casirivimab-imdevimab->

### Avviata da EMA la revisione ciclica del vaccino anti-COVID-19 di Novavax (NVX-CoV2373) (03/02/21)

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha avviato la revisione ciclica (*rolling review*) di NVX-CoV2373, un vaccino anti-COVID-19 sviluppato da Novavax CZ AS (una controllata di Novavax, Inc.).

La decisione del CHMP di avviare la revisione ciclica si basa sui risultati preliminari di studi di laboratorio (dati non clinici) e di studi clinici preliminari negli adulti, che suggeriscono che il vaccino induce la produzione di anticorpi e componenti del sistema immunitario che colpiscono il coronavirus SARS-CoV-2, responsabile di COVID-19.

Al momento, l'azienda sta conducendo studi clinici sulle persone per valutare la sicurezza, l'immunogenicità (ossia la capacità di innescare una risposta contro il virus) e l'efficacia del vaccino contro la malattia. L'EMA esaminerà i dati provenienti da questi e da altri studi clinici nel momento in cui diventano disponibili.

La revisione ciclica proseguirà fino a quando non saranno disponibili sufficienti prove a sostegno di una domanda formale di autorizzazione all'immissione in commercio.



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

L'EMA valuterà inoltre se il vaccino rispetta gli usuali standard di efficacia, sicurezza e qualità farmaceutica. Sebbene non sia possibile prevedere la tempistica complessiva, la procedura dovrebbe essere più breve rispetto a quella ordinaria, grazie al lavoro già svolto durante la revisione ciclica.

#### **Qual è il meccanismo d'azione previsto del vaccino?**

Come per gli altri vaccini, si prevede che NVX-CoV2373 predisponga l'organismo a difendersi contro l'infezione. Si tratta di un vaccino a base proteica contenente minuscole particelle ottenute da una versione prodotta in laboratorio della proteina spike (S) presente sulla superficie del coronavirus SARS-CoV-2. Contiene anche un "adiuvante", una sostanza che contribuisce a rafforzare le risposte immunitarie al vaccino.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/ema-avvia-la-revisione-ciclica-del-vaccino-anti-covid-19-di-novavax-nvx-cov2373->

#### **EMA procede alla revisione dei dati sull'uso degli anticorpi monoclonali contro COVID-19 (05/02/21)**

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha **avviato la revisione dei dati disponibili sull'uso degli anticorpi monoclonali casirivimab, imdevimab, bamlanivimab ed etesevimab per il trattamento di pazienti affetti da COVID-19 che non richiedono supplementazione di ossigeno e che sono ad elevato rischio di progressione verso la forma severa di COVID-19**. Il comitato condurrà due revisioni distinte, una per l'associazione casirivimab/imdevimab e l'altra per bamlanivimab/etesevimab.

La revisione dell'EMA ha lo scopo di fornire un parere scientifico armonizzato a livello dell'UE che supporti un'eventuale decisione a livello nazionale di utilizzare gli anticorpi prima che sia concessa un'autorizzazione formale. All'inizio di questa settimana l'EMA aveva già avviato la revisione ciclica (*rolling review*) dell'associazione di anticorpi casirivimab/imdevimab.

Le revisioni in oggetto sono conseguenza di studi recenti che hanno esaminato gli effetti delle associazioni casirivimab/imdevimab e bamlanivimab/etesevimab in pazienti ambulatoriali affetti da COVID-19 che non hanno bisogno di ossigeno supplementare. I risultati preliminari di entrambi gli studi indicano che tali associazioni hanno ridotto la carica virale (quantità di virus presente nella parte profonda del naso e della gola) in misura maggiore rispetto al placebo (trattamento fittizio), con una conseguente diminuzione di visite mediche e ricoveri correlati a COVID-19.

Il comitato esaminerà inoltre l'uso di bamlanivimab in monoterapia sulla base di uno studio<sup>[3]</sup> secondo il quale bamlanivimab in monoterapia è in grado di ridurre la carica virale e di apportare benefici clinici.

#### **Maggiori informazioni sul medicinale**

Casirivimab, imdevimab, bamlanivimab ed etesevimab sono anticorpi monoclonali che agiscono contro COVID-19. Un anticorpo monoclonale è un anticorpo (un tipo di proteina) progettato per riconoscere e legarsi ad una struttura specifica (chiamata antigene).

I quattro anticorpi sono progettati per legarsi alla proteina spike di SARS-CoV-2 in siti diversi. Legandosi alla proteina spike, impediscono al virus di penetrare nelle cellule dell'organismo. Gli anticorpi si legano a diverse parti della proteina e il loro utilizzo in associazione (casirivimab con imdevimab e bamlanivimab con etesevimab) può avere un effetto maggiore rispetto all'uso in monoterapia.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/ema-procede-alla-revisione-dei-dati-sull-uso-degli-anticorpi-monoclonali-contro-covid-19>

#### **EMA avvia la revisione ciclica del vaccino anti-COVID-19 di CureVac (CVnCoV) (12/02/21)**

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha avviato la revisione ciclica (*rolling review*) di CVnCoV, un vaccino anti-COVID-19 sviluppato da CureVac AG.

La decisione del CHMP di avviare la revisione ciclica si basa sui risultati preliminari di studi di laboratorio (dati non clinici) e di studi clinici preliminari negli adulti, che suggeriscono che il vaccino induce la

produzione di anticorpi e componenti del sistema immunitario che colpiscono il coronavirus SARS-CoV-2, responsabile di COVID-19.

Al momento, l'azienda sta conducendo studi clinici sulle persone per valutare la sicurezza, l'immunogenicità (ossia la capacità di innescare una risposta contro il virus) e l'efficacia del vaccino contro la malattia. L'EMA esaminerà i dati provenienti da questi e da altri studi clinici nel momento in cui diventano disponibili.

La revisione ciclica proseguirà fino a quando non saranno disponibili sufficienti prove a sostegno di una domanda formale di autorizzazione all'immissione in commercio.

L'EMA valuterà inoltre se il vaccino rispetta gli usuali standard di efficacia, sicurezza e qualità farmaceutica. Sebbene non sia possibile prevedere la tempistica complessiva, la procedura dovrebbe essere più breve rispetto a quella ordinaria, grazie al lavoro già svolto durante la revisione ciclica.

#### **Qual è il meccanismo d'azione previsto del vaccino?**

Come per gli altri vaccini, si prevede che CVnCoV predisponga l'organismo a difendersi contro l'infezione da COVID-19.

Il virus SARS-CoV-2 si serve delle proteine presenti sulla sua superficie esterna, denominate proteine spike, per penetrare all'interno delle cellule umane e diffondere la malattia. CVnCoV contiene una molecola denominata RNA messaggero (mRNA) che porta con sé le istruzioni per produrre la proteina spike. L'mRNA è avvolto da piccole particelle grasse (lipidi) che ne impediscono la degradazione precoce.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/ema-avvia-la-revisione-ciclica-del-vaccino-anti-covid-19-di-curevac-cvncov->

### **EMA riceve la domanda di AIC subordinata a condizioni per il vaccino COVID-19 Vaccine Janssen (16/02/21)**

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) **ha ricevuto la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) subordinata a condizioni per il vaccino anti-COVID-19 sviluppato da Janssen-Cilag International N.V.**

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) si occuperà di valutare il vaccino, denominato COVID-19 Vaccine Janssen, secondo una tempistica più breve. Il CHMP potrebbe formulare un parere entro la metà di marzo 2021, a condizione che i dati presentati dall'azienda relativamente a efficacia, sicurezza e qualità del vaccino siano sufficientemente completi e solidi.

La possibilità di procedere secondo tale tempistica più breve dipende dal fatto che EMA ha già analizzato alcuni dei dati relativi al vaccino nel corso di una revisione ciclica (*rolling review*). Durante questa fase, infatti, l'EMA ha valutato i dati di qualità e i dati derivanti da studi di laboratorio che hanno analizzato la capacità del vaccino di indurre la produzione di anticorpi e di componenti del sistema immunitario che colpiscono il virus SARS-CoV-2, responsabile di COVID-19. L'Agenzia ha altresì esaminato i dati di sicurezza clinica relativi al vettore virale utilizzato nel vaccino.

Al momento l'EMA sta valutando ulteriori dati sull'efficacia e la sicurezza del vaccino e sulla sua qualità. Se conclude che i benefici del vaccino superano i rischi, formulerà una raccomandazione per il rilascio di una AIC subordinata a condizioni. A quel punto, la Commissione europea emetterà in pochi giorni una decisione sul rilascio di tale AIC valida in tutti gli Stati membri dell'UE e del SEE.

Si tratta della quarta domanda di autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni di un vaccino anti-COVID-19 dall'inizio della pandemia in corso, dopo la valutazione da parte dell'EMA dei vaccini di BioNTech/Pfizer, Moderna e AstraZeneca. Questi vaccini sono ora autorizzati nell'UE e possono essere impiegati dagli Stati membri come strumento per contrastare COVID-19.

#### **Qual è il meccanismo d'azione previsto del vaccino?**

Il vaccino COVID-19 Vaccine Janssen predispose l'organismo a difendersi contro COVID-19. È costituito da un altro virus (adenovirus) che è stato modificato in modo da contenere il gene responsabile della produzione della proteina spike del virus SARS-CoV-2. Si tratta di una proteina presente sulla superficie del virus e della quale il virus si serve per penetrare all'interno delle cellule umane.

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

Una volta iniettato, il vaccino provvede a diffondere il gene della proteina spike del SARS-CoV-2 nelle cellule dell'organismo. A quel punto, le cellule utilizzeranno il gene per produrre la proteina spike. Il sistema immunitario della persona vaccinata riconoscerà questa proteina come estranea e risponderà producendo gli anticorpi e attivando le cellule T per contrastarla.

Qualora, in un momento successivo, la persona vaccinata dovesse entrare in contatto con il SARS-CoV-2, il suo sistema immunitario riconoscerà le proteine spike presenti su di esso e sarà pronto a difendere l'organismo dall'infezione.

L'adenovirus presente nel vaccino non è in grado di replicarsi e non provoca la malattia.

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

#### **EMA valuta l'uso di Veklury in pazienti con COVID-19 che non necessitano di ossigenoterapia supplementare (23/02/21)**

**L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha avviato la valutazione di una richiesta di estensione dell'uso di Veklury anche al trattamento di adulti affetti da COVID-19 che non necessitano di ossigenoterapia supplementare.**

Veklury è attualmente autorizzato per essere usato negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e di peso pari ad almeno 40 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare (ossigeno a basso o alto flusso o altro tipo di ventilazione non invasiva all'inizio del trattamento).

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA valuterà i dati presentati dall'azienda richiedente (Gilead Sciences) e raccomanderà se autorizzare o meno l'estensione di indicazione. Il parere del CHMP sarà quindi trasmesso alla Commissione europea, la quale adotterà una decisione finale giuridicamente vincolante e applicabile in tutti gli Stati membri dell'UE.

L'EMA renderà noto l'esito della valutazione, che è previsto prima dell'estate.

Veklury è stato autorizzato per la prima volta nell'UE nel luglio 2020. Il principio attivo, remdesivir, è un inibitore dell'RNA polimerasi virale che interferisce con la produzione dell'RNA virale (materiale genetico), impedendo la replicazione del virus SARS-CoV-2 all'interno delle cellule.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/ema-valuta-l-uso-di-veklury-in-pazienti-con-covid-19-che-non-necessitano-di-ossigenoterapia-supplementare>

#### **EMA avvia la revisione ciclica di regdanvimab, anticorpo di Celltrion contro COVID-19 (24/02/21)**

**Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha avviato la revisione ciclica (rolling review) dell'anticorpo monoclonale regdanvimab (noto anche come CT-P59), sviluppato da Celltrion, per il trattamento di COVID-19.**

La decisione di avviare la revisione ciclica si basa sui risultati preliminari di uno studio in corso che sta valutando la capacità del medicinale di curare COVID-19. Tuttavia, l'EMA non ha ancora valutato la serie completa di dati ed è prematuro trarre conclusioni sul rapporto benefici/rischi di regdanvimab.

L'EMA ha avviato l'esame della prima serie di dati provenienti da studi sugli animali (dati non clinici) e da sperimentazioni cliniche, oltre ai dati sulla qualità del farmaco e valuterà tutti i dati relativi al medicinale non appena saranno disponibili. La revisione ciclica proseguirà fino a quando non saranno disponibili sufficienti prove a sostegno di una domanda formale di autorizzazione all'immissione in commercio.

L'EMA valuterà inoltre se il medicinale rispetta gli usuali standard di efficacia, sicurezza e qualità. Sebbene non sia possibile prevedere la tempistica complessiva della revisione, la procedura dovrebbe essere più breve rispetto a quella ordinaria, grazie al lavoro già svolto durante la revisione ciclica.

Regdanvimab è un anticorpo monoclonale che agisce contro COVID-19. Un anticorpo monoclonale è un tipo di proteina progettata per legarsi ad una struttura specifica (chiamata antigene).

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

Regdanvimab è stato progettato per legarsi alla proteina spike del SARS-CoV-2, il virus responsabile di COVID-19. Legandosi alla proteina spike, riduce la capacità del virus di penetrare nelle cellule dell'organismo.

Ciò dovrebbe ridurre la necessità di un ricovero ospedaliero nei pazienti con COVID-19 di grado da lieve a moderato

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/ema-avvia-la-revisione-ciclica-di-regdanvimab-anticorpo-di-celltrion-contro-covid-19>

#### Comunicazione EMA - Adattare i vaccini anti-COVID-19 alle varianti del SARS-CoV-2: orientamenti per i produttori di vaccini (25/02/21)

L'Agencia europea per i medicinali (EMA) ha pubblicato una guida che illustra i requisiti previsti per i produttori che intendano modificare i loro vaccini anti-COVID-19 per far fronte alle varianti del coronavirus SARS-CoV-2.

Al momento, i vaccini autorizzati nell'Unione europea sono tre: Comirnaty, COVID-19 Vaccine Moderna e COVID-19 Vaccine AstraZeneca. Generalmente i virus mutano e nel mondo sono già state identificate diverse varianti del SARS-CoV-2.

I tre vaccini autorizzati offrono una protezione contro le varianti che sono attualmente diffuse in Europa. Sembra tuttavia che, con il protrarsi delle mutazioni e l'emergere di nuove varianti, i vaccini autorizzati debbano essere adattati in tempo utile per garantire una protezione costante.

I dati preliminari indicano che alcune di queste varianti possono avere conseguenze sul livello di protezione offerto dai vaccini anti-COVID-19 contro l'infezione e la malattia.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/comunicazione-ema-adattare-i-vaccini-anti-covid-19-alle-varianti-del-sars-cov-2-orientamenti-per-i-produttori-di-vaccini>

#### L'EMA formula raccomandazioni sull'uso dell'associazione di anticorpi REGN-COV2 (casirivimab / imdevimab) (26/02/21)

**Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha completato la revisione sull'uso degli anticorpi monoclonali casirivimab e imdevimab per il trattamento di pazienti affetti da COVID-19.** La revisione è stata condotta allo scopo di fornire un parere scientifico armonizzato a livello dell'UE per orientare il processo decisionale nazionale sull'uso degli anticorpi prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio. **L'Agencia ha concluso che l'associazione nota anche come REGN-COV2 può essere utilizzata per il trattamento di COVID-19 confermata in pazienti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad alto rischio di progredire verso la forma severa della malattia.**

**Il medicinale è somministrato per infusione (flebo) in vena e sono disponibili le condizioni d'uso proposte.**

Le raccomandazioni dell'EMA fanno seguito alla revisione dei dati, compresi quelli di qualità e uno studio<sup>[1]</sup> che ha esaminato gli effetti dell'associazione in pazienti ambulatoriali affetti da COVID-19 che non hanno bisogno di ossigenoterapia supplementare. I risultati preliminari indicano che tale associazione ha ridotto la carica virale (quantità di virus presente nella parte profonda del naso e della gola) in misura maggiore rispetto al placebo (trattamento fittizio), con una conseguente diminuzione di visite mediche correlate a COVID-19.

In termini di sicurezza, la maggior parte degli effetti indesiderati segnalati sono stati lievi o moderati. Tuttavia sono state osservate reazioni correlate all'infusione (comprese le reazioni allergiche) che devono essere monitorate.

Le raccomandazioni dell'EMA possono ora essere utilizzate come base dei pareri nazionali sul possibile uso degli anticorpi prima del rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

Parallelamente, è in corso la revisione ciclica (rolling review) dell'associazione di anticorpi casirivimab e imdevimab, che è stata avviata il 1° febbraio. Una volta ultimata, costituirà la base per l'autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE per questa associazione.

#### Maggiori informazioni sul medicinale

Il medicinale è costituito da due anticorpi monoclonali, casirivimab e imdevimab. Un anticorpo monoclonale è un anticorpo (un tipo di proteina) progettato per riconoscere e legarsi ad una struttura specifica (chiamata antigene). Casirivimab e imdevimab sono stati progettati per legarsi alla proteina spike di SARS-CoV-2 in due siti diversi. Legandosi alla proteina spike, impediscono al virus di penetrare nelle cellule dell'organismo.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/l-ema-formula-raccomandazioni-sull-uso-dell-associazione-di-anticorpi-regn-cov2-casirivimab-imdevimab->

### ALTRI COMUNICATI AIFA DI SICUREZZA



#### Nota Informativa Importante su EUTIROX (levotiroxina) (03/02/21)

**E' stata approvata e sarà commercializzata da maggio 2021 una nuova formulazione del medicinale EUTIROX (levotiroxina) per tutti i dosaggi.**

Il passaggio dalla vecchia formulazione di EUTIROX alla nuova prevede un'attenzione particolare in quanto, considerato il ristretto indice terapeutico del medicinale, anche la sola modifica degli eccipienti potrebbe determinare squilibri tiroidei con conseguente necessità di valutazione clinica e di laboratorio, per verificare che il dosaggio individuale resti appropriato.

Sono stati predisposti una Nota Informativa Importante destinata agli operatori sanitari e un documento informativo per i pazienti, in forma di domande e risposte, per informare sulle modifiche della formulazione e sulla corretta gestione dei pazienti che passano alla formulazione modificata.

Riassunto:

- Una nuova formulazione di EUTIROX compresse sarà disponibile a partire da Maggio 2021.
- Si raccomanda uno stretto monitoraggio dei pazienti che passano alla nuova formulazione di EUTIROX poiché il passaggio può determinare squilibri tiroidei a causa del ristretto intervallo terapeutico della levotiroxina. Ciò include una valutazione clinica e di laboratorio per assicurare che la dose individuale del paziente rimanga appropriata.
- Un'attenzione particolare dovrebbe essere rivolta ai gruppi vulnerabili (ad esempio pazienti con carcinoma tiroideo, malattie cardiovascolari, donne in gravidanza, bambini e anziani).
- La nuova formulazione rende il principio attivo più stabile e non contiene il lattosio come eccipiente.
- Le modalità con cui EUTIROX viene assunto rimangono invariate.

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

#### Nota Informativa Importante su Alkindi (04/02/21)

**Rischio di insufficienza surrenalica acuta a seguito del passaggio dalle formulazioni di idrocortisone orale, sotto forma di compresse frantumate o di altre preparazioni orali, ad Alkindi (idrocortisone granuli in capsule da aprire).**

Alkindi idrocortisone granuli in capsule da aprire è indicato come *terapia sostitutiva nell'insufficienza surrenalica nei neonati, bambini e adolescenti (dalla nascita fino a 18 anni).*

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

È stato segnalato un episodio di crisi surrenalica in un neonato la cui terapia è stata modificata da compresse solubili di idrocortisone ad Alkindi.

L'insufficienza surrenalica acuta può verificarsi in seguito al passaggio ad Alkindi granuli a causa del rischio potenziale di dosaggio inaccurato, possibile con altre formulazioni di idrocortisone orale.

**Per prevenire crisi surrenaliche a seguito del passaggio ad Alkindi, si deve raccomandare a chi si prende cura del bambino di monitorarlo attentamente durante la prima settimana di trattamento, e se necessario di somministrare dosi supplementari di Alkindi granuli in accordo a quanto riportato nel foglio illustrativo e di rivolgersi immediatamente a un medico.**

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

#### Nota Informativa Importante su Respreza (12/02/21)

**Respreza (inibitore dell'alfa-1-proteinasi umana – AIC n. 044479018/E): richiamo dal mercato di alcuni lotti di medicinale**

- *CSL Behring non può garantire che la produzione di Respreza (inibitore dell'alfa-1-proteinasi umana, polvere e solvente per soluzione per infusione, 1.000 mg) abbia, per alcuni lotti, soddisfatto le condizioni asettiche durante le operazioni di riempimento dei flaconcini.*
- A scopo precauzionale, l'azienda ha iniziato il richiamo dal mercato dei lotti interessati.
- Questo richiamo è effettuato a livello di ospedale e farmacia ospedaliera. L'elenco dei lotti di medicinale interessati dal richiamo è allegato alla comunicazione AIFA come allegato 1 scaricabile al link sotto riportato.
- Le farmacie ospedaliere/ gli ospedali sono pregati di interrompere immediatamente l'uso e la distribuzione dei lotti di medicinale interessati. Eventuali confezioni dei lotti di Respreza interessati dal richiamo presenti in magazzino devono essere restituite a CSL Behring.
- Il richiamo dal mercato è stato avviato in data 19/01/2021.
- In conseguenza del richiamo di alcuni lotti, la disponibilità di medicinale in Italia sarà limitata.
- CSL Behring è pronta a fornire le quantità di medicinale necessarie per la maggior parte dei pazienti attualmente in cura con Respreza, ma prevede possibili limitazioni nella possibilità di fornire Respreza a tutti i pazienti in trattamento con questo medicinale.
- I pazienti attualmente in cura con Respreza potrebbero dover passare a un trattamento alternativo autorizzato, se disponibile e ritenuto necessario dal medico prescrittore. In alcune circostanze, i pazienti potrebbero doversi recare presso la struttura sanitaria di riferimento per la somministrazione di una terapia alternativa o potrebbe essere organizzata la somministrazione domiciliare da parte di un operatore sanitario, secondo quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del medicinale alternativo raccomandato.

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

#### Avvio di una revisione dei medicinali a base di amfepramone (12/02/21)

**L'EMA ha avviato una revisione dei medicinali per l'obesità a base di amfepramone.** Questi medicinali sono autorizzati in alcuni Stati Membri dell'UE per il trattamento di pazienti con obesità (con indice di massa corporea di almeno 30 kg/m<sup>2</sup>) per i quali altri metodi di riduzione del peso non sono stati efficaci. I medicinali a base di amfepramone sono autorizzati per un periodo di trattamento che va dalle 4 alle 6 settimane, e in ogni caso per non più di 3 mesi. In Italia i medicinali contenenti amfepramone non sono autorizzati e tale sostanza è inclusa nella tabella I della Legge 309/90, che disciplina le sostanze ad azione stupefacente.

***La revisione dell'ultimo rapporto periodico di sicurezza, condotta dal Comitato dell'EMA che si occupa degli aspetti di sicurezza dei medicinali (il PRAC), ha messo in luce degli aspetti preoccupanti che rendono necessarie ulteriori valutazioni.*** Tali aspetti preoccupanti includono **problemi cardiaci**,



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

**ipertensione polmonare, utilizzo del medicinale per un periodo maggiore di 3 mesi** superando, quindi, la dose massima raccomandata, e l'utilizzo in donne in gravidanza, nonostante la raccomandazione di non utilizzare amfepramone in tale popolazione di pazienti.

In considerazione di tali criticità, l'agenzia regolatoria romana ha richiesto che sia condotta una revisione della sicurezza dei medicinali a base di amfepramone, in rapporto ai benefici di tali medicinali. L'EMA comunicherà le Raccomandazioni del PRAC una volta conclusa la revisione.

#### **Maggiori dettagli sul medicinale**

Amfepramone è un simpaticomimetico, ciò significa che agisce a livello cerebrale e causa effetti simili all'adrenalina. Tali medicinali riducono il senso di fame. Nell'UE i medicinali a base di amfepramone sono autorizzati solo in Danimarca, in Germania e in Romania, con vari nomi commerciali, inclusi Regenon e Tenuate Retard.

L'EMA ha già revisionato i benefici e i rischi di medicinali come l'amfepramone nel 1996.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/avvio-di-una-revisione-dei-medicinali-a-base-di-amfepramone>

#### **Nota Informativa Importante su Talidomide Accord (12/02/21)**

**Talidomide Accord 50 mg capsule rigide: rischio di teratogenicità, infezioni gravi (sepsi, shock settico e riattivazione virale dell'epatite B), leucemia mieloide acuta e sindromi mielodisplastiche, altri secondi tumori primari e uso off-label associati all'uso di Talidomide Accord.**

*Talidomide Accord appartiene a un gruppo di farmaci chiamati "immunomodulatori" ed è una terapia orale. La dose iniziale raccomandata di talidomide è di 200 mg per via orale una volta al giorno. Talidomide Accord deve essere assunto come dose singola al momento di coricarsi, per ridurre l'impatto della sonnolenza.*

È necessario utilizzare un numero massimo di 12 cicli di 6 settimane (42 giorni).

Talidomide Accord è utilizzata in associazione con melfalan e prednisone come trattamento di prima linea di pazienti con mieloma multiplo non trattato, di età  $\geq 65$  anni o non idonei per la chemioterapia ad alte dosi.

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

#### **Sospensione precauzionale della commercializzazione del medicinale per la talassemia Zynteglo (17/02/21)**

**L'azienda titolare dell'autorizzazione del medicinale per terapia genica Zynteglo per il trattamento della beta talassemia, malattia rara del sangue, ha sospeso la commercializzazione in attesa di approfondimenti su un problema di sicurezza.**

L'azienda, Bluebird Bio, ha notificato all'EMA che un medicinale correlato che utilizza la stessa tecnologia di Zynteglo, attualmente in fase di sviluppo clinico, potrebbe essere associato a un caso di cancro. Sebbene non siano stati segnalati casi di cancro con Zynteglo, l'azienda ne ha sospeso la commercializzazione fino a quando non verrà accertata la possibilità che lo stesso rischio si possa applicare anche a Zynteglo.

Il problema di sicurezza è stato evidenziato con il medicinale, bb1111, destinato a trattare un'altra malattia del sangue, l'anemia falciforme. Questo medicinale utilizza lo stesso vettore virale di Zynteglo, basato su un tipo di virus noto come lentivirus, per inserire un gene funzionante nelle cellule del sangue del paziente. Un paziente trattato con bb1111 ha sviluppato leucemia mieloide acuta, un cancro del sangue, che potrebbe essere correlato al trattamento, e in un diverso paziente è stata segnalata la comparsa di un'altra forma di malattia del sangue, la sindrome mielodisplastica.

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

Il cancro causato da questo tipo di trattamento (oncogenesi inserzionale) era già stato identificato come un potenziale rischio con Zynteglo, quindi i pazienti che ricevono il medicinale vengono seguiti e monitorati in un registro. Finora, non sono stati segnalati casi di cancro con il trattamento con Zynteglo. Tuttavia, poiché bb1111 funziona allo stesso modo, si è ritenuto prudente sospendere gli studi clinici con bb1111 e sospendere la commercializzazione di Zynteglo mentre le evidenze vengono esaminate più in dettaglio.

L'EMA è in stretto collegamento con l'azienda e con gli esperti del network regolatorio, esaminerà le evidenze disponibili a livello dell'UE e deciderà in merito alle azioni adeguate da intraprendere per Zynteglo o per altri medicinali simili in fase di valutazione. Nessun altro medicinale autorizzato utilizza lo stesso vettore virale, quindi non sono previste implicazioni dirette per altri medicinali autorizzati.

Zynteglo ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata il 29 maggio 2019. Attualmente è commercializzato solo in Germania e, a causa della disponibilità limitata e della rarità della condizione patologica per la quale è indicato, solo un numero esiguo di pazienti ha ricevuto o è idoneo a ricevere tale trattamento. Tuttavia, se i pazienti trattati hanno dubbi, devono contattare lo specialista che supervisiona il trattamento con Zynteglo.

L'EMA emetterà ulteriori comunicazioni non appena saranno disponibili ulteriori informazioni.

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/sospensione-precauzionale-della-commercializzazione-del-medicinale-per-la-talassemia-zynteglo>

#### Nota Informativa Importante su Lojuxta (lomitapide) (17/02/21)

**Lojuxta (lomitapide) - Richiamo al monitoraggio della funzionalità epatica nei pazienti in terapia con Lojuxta e ad evitare l'uso in gravidanza.**

Si richiama l'attenzione degli operatori sanitari sui seguenti aspetti al fine di minimizzare i rischi di Lojuxta (lomitapide):

- ***Lomitapide è controindicato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa e nei pazienti con test di funzionalità epatica anormali persistenti non spiegati.***
- La funzionalità epatica deve essere monitorata prima e durante il trattamento con lomitapide (vedere tabella sottostante per le raccomandazioni specifiche).
- È necessario eseguire uno screening per steatoepatite/fibrosi prima di iniziare il trattamento con lomitapide e successivamente su base annuale (vedere paragrafo più avanti).
- ***Lomitapide è controindicato durante la gravidanza.***
- Prima di iniziare il trattamento con lomitapide in donne in età fertile:
  - deve essere confermata l'assenza di gravidanza,
  - devono essere forniti consigli su metodi contraccettivi efficaci,
  - iniziare e mantenere una contraccezione efficace.

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

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](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)