

## COMUNICATI DI FARMACOVIGILANZA Numero 10/2021

### Comunicato Sicurezza Farmaci Ottobre 2021



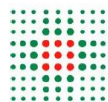
*“Ogni alba ha i suoi dubbi”  
(Alda Merini)*

## SINTESI DEI PIÙ RECENTI SEGNALI SULLA SICUREZZA DEI FARMACI

### Note Informative AIFA-EMA

In questo numero comunicati relativi al COVID-19:





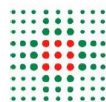
U.O. Assistenza Farmaceutica Ospedaliera e Territoriale e Ricerca Clinica

- L'EMA riceve la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per Regkirona (regdanvimab) per il trattamento di pazienti affetti da COVID-19
- Estensione del periodo di validità di Comirnaty (flaconcino chiuso)
- Nuove informazioni di sicurezza per gli operatori sanitari su vaccini COVID-19 Janssen e Vaxzevria
- Comirnaty e Spikevax: raccomandazioni EMA su dosi aggiuntive e richiami
- L'EMA riceve la domanda di AIC per Ronapreve (casirivimab / imdevimab) per il trattamento e la prevenzione di COVID-19
- Nota Informativa Importante su VAXZEVRIA™/COVID-19 Vaccine AstraZeneca
- Nota Informativa Importante su COVID-19 Vaccine Janssen
- EMA avvia la rolling review di Evusheld (tixagevimab e cilgavimab)
- EMA avvia la valutazione dell'uso di Comirnaty, vaccino COVID-19, in bambini di età compresa tra 5 e 11 anni
- COVID-19: EMA avvia la rolling review di molnupiravir
- Spikevax: raccomandazione EMA sulla dose di richiamo



Altri Comunicati:

- L'EMA avvia una revisione del rischio di meningioma con i medicinali contenenti nomegestrolo o clormadinone
- Chiarimenti sulla tempistica di presentazione di una variazione di modifica stampati a seguito di una raccomandazione del PRAC
- Comunicazione EMA su Imbruvica
- Nota Informativa Importante su FORXIGA (dapagliflozin)



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



### L'EMA riceve la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per Regkirona (regdanvimab) per il trattamento di pazienti affetti da COVID-19 (04/10/21)

Regdanvimab è un anticorpo monoclonale che agisce contro SARS-CoV-2, il virus responsabile di COVID-19. Un anticorpo monoclonale è un tipo di proteina progettata per legarsi ad una struttura specifica (chiamata antigene). Regdanvimab è stato progettato per legarsi alla proteina spike del SARS-CoV-2. Legandosi alla proteina spike, riduce la capacità del virus di penetrare nelle cellule dell'organismo. Si prevede che in tal modo si ridurrà la necessità di ricovero ospedaliero nei pazienti affetti da COVID-19.

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha avviato la **valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per l'anticorpo monoclonale Regkirona (regdanvimab, conosciuto anche come CT-P59), per il trattamento di adulti affetti da COVID-19 che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad alto rischio di progredire verso la forma severa della malattia.** L'azienda che ha presentato la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è Celltrion Healthcare Hungary Kft.

L'EMA valuterà i benefici e i rischi di Regkirona secondo tempistiche ridotte e potrebbe formulare un parere entro due mesi, a seconda della solidità dei dati presentati e dell'eventuale necessità di ulteriori informazioni a sostegno della valutazione.

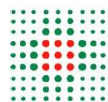
La possibilità di procedere secondo una tempistica più breve dipende unicamente dal fatto che il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia ha già analizzato alcuni dei dati relativi al medicinale nel corso della rolling review. Durante questa fase, il CHMP ha valutato i dati degli studi di laboratorio e degli studi sugli animali, nonché i dati sulla qualità del medicinale, oltre ad analizzare i dati provenienti da uno studio sugli effetti di Regkirona in pazienti ambulatoriali adulti con sintomi di COVID-19 da lievi a moderati, che non hanno bisogno di ossigeno supplementare.

Parallelamente, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha portato a termine la valutazione preliminare del piano di gestione del rischio (RMP) proposto dall'azienda, che delinea le misure volte a identificare, caratterizzare e a ridurre al minimo i rischi del medicinale.

Inoltre, il comitato pediatrico (PDCO) dell'EMA ha emesso un parere sul piano d'indagine pediatrica (PIP) dell'azienda, che descrive in che modo il medicinale dovrebbe essere sviluppato e studiato per l'uso nei bambini, in linea con le tempistiche accelerate accordate ai medicinali anti-COVID-19, ed è stata adottata una decisione a livello di EMA.

Qualora i dati aggiuntivi presentati assieme alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio fossero sufficienti per consentire al CHMP di concludere che i benefici di Regkirona superano i rischi nel trattamento di COVID-19, l'EMA collaborerà strettamente con la Commissione europea per accelerare la decisione sul rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in tutti gli Stati membri dell'UE e del SEE.

<https://www.aifa.gov.it/-/l-ema-riceve-la-domanda-di-autorizzazione-all-immissione-in-commercio-per-regkirona-regdanvimab-per-il-trattamento-di-pazienti-affetti-da-covid-19>



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

### Estensione del periodo di validità di Comirnaty (flaconcino chiuso) (04/10/21)

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e il Foglio illustrativo (FI) del vaccino Comirnaty sono stati aggiornati con la nuova durata di validità per il flaconcino congelato, che è stata estesa da 6 mesi a 9 mesi. Le condizioni di conservazione non cambiano (temperatura compresa tra -90°C e -60°C).

Durante il periodo di validità di 9 mesi, i flaconcini chiusi possono essere conservati e trasportati a una temperatura compresa tra -25°C e -15 °C per un unico periodo di tempo della durata massima di 2 settimane, e possono essere nuovamente riportati a una temperatura compresa tra -90°C e -60°C.

Questa estensione di 3 mesi si applica anche, retroattivamente, ai flaconcini prodotti prima della data di approvazione.

Tutti i flaconcini con una data di scadenza successiva a marzo 2022 saranno già aggiornati con il nuovo periodo di validità a 9 mesi.

Per maggiori informazioni, consultare la comunicazione su Comirnaty disponibile nel box "Documenti correlati".

<https://www.aifa.gov.it/-/estensione-del-periodo-di-validita%3%A0-di-comirnaty-flaconcino-chiuso->

### Nuove informazioni di sicurezza per gli operatori sanitari su vaccini COVID-19 Janssen e Vaxzevria (04/10/21)

Nella riunione di settembre il Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC), nell'ambito del parere sugli aspetti relativi alla sicurezza, ha concordato i **comunicati diretti agli operatori sanitari (DHPC) contenenti importanti informazioni sulla sicurezza dei vaccini COVID-19 Janssen e Vaxzevria in merito ai rischi di trombocitopenia immune e tromboembolia venosa (Janssen) e trombocitopenia inclusa trombocitopenia immune (Vaxzevria).**

Le note informative importanti per il vaccino COVID-19 Janssen e per Vaxzevria saranno inoltrate al CHMP (Comitato per i Medicinali per uso umano dell'EMA)- A seguito della raccomandazione del CHMP, le note saranno diffuse agli operatori sanitari dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, secondo un piano di comunicazione concordato.

<https://www.aifa.gov.it/-/nuove-informazioni-sicurezza-vaccini-covid19-janssen-vaxzevria>

### Comirnaty e Spikevax: raccomandazioni EMA su dosi aggiuntive e richiami (04/10/21)

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) **dell'EMA ha concluso che è possibile somministrare una dose aggiuntiva dei vaccini anti-COVID-19 Comirnaty (BioNTech/Pfizer) e Spikevax (Moderna) a persone con un sistema immunitario gravemente indebolito, almeno 28 giorni dopo la seconda dose.**

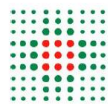
La raccomandazione giunge dopo che alcuni studi hanno dimostrato che una dose aggiuntiva di questi vaccini ha aumentato la capacità di produrre anticorpi contro il virus che provoca COVID-19 nei pazienti che hanno subito un trapianto d'organo e che presentano un sistema immunitario indebolito.

Sebbene non vi siano evidenze dirette del fatto che la capacità di produrre anticorpi in questi pazienti abbia protetto contro COVID-19, si prevede che la dose aggiuntiva aumenti la protezione almeno in alcuni pazienti. L'EMA continuerà a monitorare tutti i dati sull'efficacia che saranno disponibili.

Le informazioni sul prodotto di entrambi i vaccini saranno aggiornate per includere questa raccomandazione.

#### Dosi di richiamo

È importante distinguere tra dosi aggiuntive per coloro che presentano un sistema immunitario indebolito e dosi di richiamo per le persone con sistema immunitario normale.



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

In quest'ultimo caso, il CHMP ha valutato i dati relativi a Comirnaty che mostrano un aumento dei livelli anticorpali a seguito della somministrazione di una dose di richiamo circa 6 mesi dopo la seconda dose, in persone di età compresa tra 18 e 55 anni.

Sulla base di tali dati, il Comitato ha concluso che **si possono prendere in considerazione dosi di richiamo almeno 6 mesi dopo la seconda dose per le persone di età pari o superiore a 18 anni.**

La somministrazione della dose di richiamo seguirà le raccomandazioni ufficiali a livello nazionale definite dalle autorità sanitarie pubbliche, tenendo conto dei dati emergenti sull'efficacia e delle eventuali incertezze in merito alla sicurezza. Il rischio di condizioni infiammatorie a carico del cuore o altri effetti indesiderati molto rari dopo un richiamo non è noto ed è oggetto di attento monitoraggio. Come per tutti i medicinali, l'EMA continuerà a esaminare tutti i dati sulla sicurezza e l'efficacia del vaccino.

Ulteriori informazioni sulle raccomandazioni riguardanti le dosi di richiamo per Comirnaty saranno disponibili nelle informazioni sul prodotto aggiornate.

Al momento, il CHMP sta valutando i dati a sostegno della dose di richiamo per Spikevax. L'EMA renderà noto l'esito una volta completata la valutazione.

<https://www.aifa.gov.it/-/comirnaty-e-spikevax-raccomandazioni-ema-su-dosi-aggiuntive-e-richiami>

#### L'EMA riceve la domanda di AIC per Ronapreve (casirivimab / imdevimab) per il trattamento e la prevenzione di COVID-19 (11/10/21)

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.

**Ronapreve** è destinato ad essere somministrato per infusione (flebo) in vena o per iniezione sottocutanea. L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) **ha avviato la valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per l'associazione di anticorpi monoclonali Ronapreve (casirivimab / imdevimab).** L'azienda richiedente è Roche Registration GmbH.

Ronapreve è sviluppato in collaborazione da Regeneron Pharmaceuticals Inc. e Roche Registration GmbH, per il trattamento di COVID-19 in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età, che non necessitano di ossigenoterapia supplementare ma che sono a maggior rischio di progredire verso la forma severa della malattia, nonché per la prevenzione di COVID-19 in adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

L'EMA valuterà i benefici e i rischi di Ronapreve secondo tempistiche ridotte e potrebbe formulare un parere entro due mesi, a seconda della solidità dei dati presentati e dell'eventuale necessità di ulteriori informazioni a sostegno della valutazione.

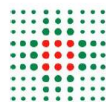
Qualora i dati aggiuntivi presentati assieme alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio siano sufficienti per consentire al CHMP di concludere che i benefici di Ronapreve superano i rischi nel trattamento e nella prevenzione di COVID-19, l'EMA collaborerà strettamente con la Commissione europea per accelerare la decisione sul rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in tutti gli Stati membri dell'UE e del SEE.

<https://www.aifa.gov.it/-/ema-riceve-domanda-aic-ronapreve-casirivimab-imdevimab-covid19>

#### Nota Informativa Importante su VAXZEVRIA™/COVID-19 Vaccine AstraZeneca (13/10/21)

A seguito della procedura di segnale condotta a livello europeo, l'Agenzia Italiana del Farmaco desidera informarla sui seguenti punti emersi dalla valutazione:

**Dopo la somministrazione di Vaxzevria sono stati riportati casi di trombocitopenia, inclusa la trombocitopenia immune (PTI), tipicamente entro le prime quattro settimane successive alla vaccinazione.**



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

Questi eventi di trombocitopenia si sono manifestati molto raramente con livelli di piastrine molto bassi (<20.000 per  $\mu\text{L}$ ) e/o erano associati a sanguinamento.

Alcuni di questi casi si sono verificati in soggetti con un'anamnesi di trombocitopenia immune.

Sono stati segnalati casi con esito fatale.

Se un individuo ha una storia di disordine trombocitopenico, come per esempio la trombocitopenia immune, prima di somministrare il vaccino deve essere preso in considerazione il rischio di sviluppare bassi livelli di piastrine e, dopo la vaccinazione, si raccomanda il monitoraggio della conta delle piastrine.

<https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-vaxzevria%E2%84%A2/covid-19-vaccine-astrazeneca>

#### Nota Informativa Importante su COVID-19 Vaccine Janssen (13/10/21)

A seguito delle valutazioni condotte a livello europeo, l'Agencia Italiana del Farmaco desidera informarla sui seguenti punti:

Trombocitopenia immune (PTI):

**Casi di PTI, alcuni con livelli molto bassi di piastrine (<20.000 per  $\mu\text{L}$ ), sono stati riportati molto raramente, solitamente entro quattro settimane dalla vaccinazione con COVID-19 Vaccine Janssen.** Tali segnalazioni includono casi con sanguinamento e casi con esito fatale, alcuni dei quali si sono verificati in soggetti con una storia clinica di PTI.

Se un soggetto ha una storia clinica di PTI, prima di somministrare il vaccino deve essere preso in considerazione il rischio di sviluppare bassi livelli di piastrine e, dopo la vaccinazione, si raccomanda il monitoraggio della conta delle piastrine.

I soggetti vaccinati devono essere informati sui segni e sintomi della PTI, come sanguinamento spontaneo, lividi o petecchie.

I soggetti con diagnosi di trombocitopenia insorta entro tre settimane dalla vaccinazione con COVID-19 Vaccine Janssen devono essere attivamente valutati per segni di trombosi per stabilire una potenziale diagnosi di Sindrome trombotica trombocitopenica (TTS) che richiede una gestione clinica specializzata.

Tromboembolia venosa (TEV):

La tromboembolia venosa (TEV) è stata osservata raramente in seguito alla vaccinazione con COVID-19 Vaccine Janssen.

Il rischio di TEV deve essere preso in considerazione in soggetti a maggior rischio per tromboembolia. Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e ai sintomi di TEV. I soggetti vaccinati devono essere istruiti a consultare immediatamente un medico se sviluppano sintomi quali respiro affannoso, dolore toracico, dolore alle gambe, gonfiore alle gambe, o dolore addominale persistente dopo la vaccinazione.

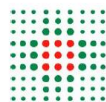
I soggetti che presentano trombosi entro tre settimane dalla vaccinazione devono essere valutati per trombocitopenia per stabilire una potenziale diagnosi di sindrome trombotica trombocitopenica (TTS) che richiede una gestione clinica specializzata.

<https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-covid-19-vaccine-janssen>

#### EMA avvia la rolling review di Evusheld (tixagevimab e cilgavimab) (14/10/21)

Il medicinale è costituito da due anticorpi monoclonali, tixagevimab e cilgavimab. Un anticorpo monoclonale è un tipo di proteina progettato per riconoscere e legarsi ad una struttura specifica (chiamata antigene). Tixagevimab e cilgavimab sono stati progettati per legarsi alla proteina spike del SARS-CoV-2, il virus responsabile di COVID-19, in due siti differenti. Legandosi alla proteina spike, si prevede che impediscano al virus di penetrare nelle cellule dell'organismo e provocare l'infezione. Poiché gli anticorpi si legano a diverse parti della proteina, il loro utilizzo in associazione può essere più efficace rispetto all'uso in monoterapia.





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

**Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha avviato la rolling review di Evusheld (noto anche come AZD7442), un'associazione di due anticorpi monoclonali (tixagevimab e cilgavimab), sviluppata da AstraZeneca AB per la prevenzione di COVID-19 negli adulti.**

La decisione del CHMP di avviare tale revisione si basa sui risultati preliminari di studi clinici che suggeriscono che il medicinale può contribuire a proteggere contro la malattia. L'EMA ha avviato l'esame dei dati provenienti da studi di laboratorio e sugli animali (dati non clinici).

L'EMA valuterà ulteriori dati relativi alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia del medicinale non appena saranno disponibili. La rolling review proseguirà fino a quando non saranno disponibili sufficienti prove a sostegno della presentazione di una formale domanda di autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'azienda.

L'EMA valuterà inoltre se Evusheld rispetta gli usuali standard di efficacia, sicurezza e qualità dell'UE. 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 rolling review.

<https://www.aifa.gov.it/-/ema-avvia-la-rolling-review-di-evusheld-tixagevimab-e-cilgavimab->

**EMA avvia la valutazione dell'uso di Comirnaty, vaccino COVID-19, in bambini di età compresa tra 5 e 11 anni (18/10/21)**

**L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha avviato la valutazione di una domanda di estensione dell'uso di Comirnaty, vaccino COVID-19 di BioNTech/Pfizer, a bambini di età compresa tra 5 e 11 anni.**

Comirnaty è un vaccino per la prevenzione di COVID-19 attualmente autorizzato per essere usato nelle persone di età pari o superiore a 12 anni. Contiene una molecola denominata RNA messaggero (mRNA) con le istruzioni per produrre una proteina, nota come proteina spike, che è naturalmente presente sul SARS-CoV-2, il virus responsabile di COVID-19. Il vaccino predispone l'organismo a difendersi contro il SARS-CoV-2.

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA esaminerà i dati sul vaccino, compresi i risultati di uno studio clinico in corso su bambini di età compresa tra 5 e 11 anni, al fine di decidere se raccomandarne l'estensione d'uso. Il parere del CHMP sarà quindi trasmesso alla Commissione europea, la quale adotterà una decisione finale.

L'EMA renderà noto l'esito della valutazione, che è previsto tra un paio di mesi, a meno che non siano necessarie informazioni supplementari.

Comirnaty è stato autorizzato per la prima volta nell'UE nel dicembre 2020. Maggiori informazioni sul medicinale sono disponibili sul sito web dell'EMA.

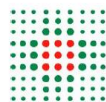
<https://www.aifa.gov.it/-/ema-avvia-la-valutazione-dell-uso-di-comirnaty-vaccino-covid-19-in-bambini-di-et%C3%A0-compresa-tra-5-e-11-anni>

**COVID-19: EMA avvia la rolling review di molnupiravir (25/10/21)**

Molnupiravir è un antivirale che può essere assunto per via orale. Si tratta di un inibitore dell'RNA polimerasi virale che interferisce con la produzione del materiale genetico (RNA) dei virus. Interferendo con la produzione dell'RNA del SARS CoV 2, si prevede che molnupiravir impedisca la replicazione del virus.

**Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha avviato la rolling review dell'antivirale orale molnupiravir (noto anche come MK 4482 o Lagevrio), sviluppato da Merck Sharp & Dohme in collaborazione con Ridgeback Biotherapeutics per il trattamento di COVID-19 negli adulti.**

La decisione del CHMP di avviare la rolling review si basa sui risultati preliminari di studi di laboratorio (dati non clinici) e di studi clinici, che suggeriscono che il medicinale può ridurre la capacità del SARS CoV 2 (il virus che provoca COVID 19) di moltiplicarsi nell'organismo, prevenendo pertanto l'ospedalizzazione o il decesso nei pazienti affetti dalla malattia.



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

L'EMA valuterà ulteriori dati relativi alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia del medicinale. La rolling review proseguirà fino a quando non saranno disponibili sufficienti prove a sostegno della presentazione di una formale domanda di autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'azienda.

L'EMA valuterà inoltre se molnupiravir rispetta gli usuali standard di efficacia, sicurezza e qualità dell'UE. 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 rolling review.

L'Agenzia europea per i medicinali fornirà un aggiornamento nel momento in cui sarà presentata la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale.

<https://www.aifa.gov.it/-/covid-19-ema-avvia-la-rolling-review-di-molnupiravir>

#### Spikevax: raccomandazione EMA sulla dose di richiamo (26/10/21)

**Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha concluso che si può considerare la somministrazione di una dose di richiamo del vaccino COVID-19 Spikevax (Moderna) alle persone di età pari o superiore a 18 anni.**

Tale conclusione fa seguito alla presentazione di dati che dimostrano che una terza dose di Spikevax, somministrata da 6 a 8 mesi dopo la seconda dose, ha determinato un aumento dei livelli di anticorpi negli adulti in cui tali livelli erano in diminuzione. **La dose di richiamo è costituita dalla metà della dose utilizzata per la vaccinazione primaria.**

I dati attuali indicano che gli effetti indesiderati che si verificano dopo il richiamo sono simili a quelli che si verificano dopo la seconda dose. Il rischio di condizioni infiammatorie a carico del cuore o di altri effetti indesiderati molto rari dopo un richiamo è oggetto di attento monitoraggio. Come per tutti i medicinali, l'EMA continuerà a esaminare tutti i dati sulla sicurezza e l'efficacia di Spikevax.

A livello nazionale le autorità sanitarie pubbliche possono emanare raccomandazioni ufficiali sull'uso delle dosi di richiamo, tenendo conto della situazione epidemiologica locale, dei dati emergenti sull'efficacia e dei dati limitati sulla sicurezza per le dosi di richiamo.

All'inizio di questo mese il CHMP aveva concluso che si poteva prendere in considerazione la somministrazione di una dose di richiamo di Comirnaty (BioNTech/Pfizer) almeno 6 mesi dopo la seconda dose per le persone di età pari o superiore a 18 anni. Inoltre, aveva raccomandato di somministrare una dose aggiuntiva di Comirnaty e Spikevax a persone con un sistema immunitario gravemente indebolito, almeno 28 giorni dopo la seconda dose.

Ulteriori informazioni sulla raccomandazione riguardante la dose di richiamo per Spikevax saranno disponibili nelle informazioni sul prodotto aggiornate.

<https://www.aifa.gov.it/-/spikevax-raccomandazione-ema-sulla-dose-di-richiamo>



## **ALTRI COMUNICATI AIFA DI SICUREZZA**

### **L'EMA avvia una revisione del rischio di meningioma con i medicinali contenenti nomegestrolo o clormadinone (01/10/21)**

L'EMA ha avviato una revisione dei medicinali contenenti i principi attivi nomegestrolo o clormadinone. Questi medicinali possono essere usati da soli o in combinazione con altri principi attivi, per trattare disturbi ginecologici quali amenorrea (assenza di cicli mestruali) e altri disturbi mestruali, sanguinamento uterino, endometriosi (una condizione in cui il tessuto che riveste la parete interna dell'utero si sviluppa in organi diversi da esso), tensione mammaria, e come terapia ormonale sostitutiva o contraccettivi (per il controllo delle nascite).

La revisione è stata richiesta dall'Agenzia Regolatoria dei Medicinali Francese (ANSM) in seguito a nuovi dati provenienti da due studi epidemiologici, condotti in Francia, in donne che assumono questi medicinali, per approfondire il **rischio di meningioma**, un tumore delle membrane che avvolgono il cervello e il midollo spinale. Questo tumore è solitamente non maligno e non è considerato un cancro, ma a causa della localizzazione all'interno e intorno al cervello e al midollo spinale, i meningiomi possono in casi rari causare gravi problemi.

Casi di meningioma sono stati riportati in donne che avevano assunto medicinali contenenti nomegestrolo o clormadinone, e nelle informazioni del prodotto di alcuni dei medicinali sono già incluse delle avvertenze. Tuttavia, le informazioni per i prescrittori e per i pazienti potrebbero differire tra i diversi Stati Europei.

I dati provenienti dai due studi suggeriscono che il rischio di meningioma aumenta con la dose e la durata del trattamento e potrebbe essere maggiore nelle donne che hanno assunto nomegestrolo o clormadinone per diversi anni. Gli studi hanno anche mostrato che, dopo l'interruzione del trattamento per uno o più anni da parte delle donne che hanno assunto nomegestrolo o clormadinone, il rischio di sviluppare questi tumori risulta ridotto e paragonabile al rischio nella popolazione che non ha mai usato questi medicinali.

Alla luce di questi nuovi dati, il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) esaminerà ora le evidenze disponibili e formulerà delle raccomandazioni sulle modifiche delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti nomegestrolo e clormadinone in tutta l'UE.

<https://www.aifa.gov.it/-/l-ema-avvia-una-revisione-del-rischio-di-meningioma-con-i-medicinali-contenenti-nomegestrolo-o-clormadinone>

### **Chiarimenti sulla tempistica di presentazione di una variazione di modifica stampati a seguito di una raccomandazione del PRAC (14/10/21)**

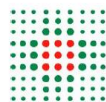
L'adeguamento alle raccomandazioni e conclusioni di una procedura di signal management, definita dall'articolo 107h della Direttiva 2001/83/EC, dall'articolo 28a del Regolamento (EC) No 726/2004 e dal capitolo III del Regolamento di Implementazione della Commissione (UE) No 520/2012, costituisce un obbligo di legge per tutti i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC).

Quando una procedura di valutazione di un segnale di sicurezza porta ad una variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, tutti i titolari di AIC dei medicinali contenenti il/i principio/i attivo/i oggetto della procedura sono tenuti a presentare una domanda di variazione per allineare i loro prodotti all'esito della stessa.

Le tempistiche di implementazione sono generalmente indicate all'interno della raccomandazione PRAC pubblicata sul sito dell'EMA insieme ai testi da implementare. I titolari AIC dei medicinali coinvolti sono, pertanto, tenuti a consultare periodicamente il suddetto sito per conoscere gli adempimenti da assolvere.

La tempistica standard per la presentazione delle variazioni è di **60 giorni** dalla data di pubblicazione sul sito dell'EMA, a meno che nel testo della raccomandazione sia espressamente indicata una data differente.

Si ricorda che i titolari di AIC hanno l'obbligo legale di garantire che le informazioni sul medicinale siano aggiornate con le raccomandazioni del PRAC pubblicate sul sito web dell'EMA, in linea con l'articolo 16, paragrafo 3, del Regolamento (CE) n. 726/2004 e l'articolo 23, paragrafo 3, della Direttiva 2001/83/CE.



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

<https://www.aifa.gov.it/-/chiarimenti-sulla-tempistica-di-presentazione-di-una-variazione-di-modifica-stampati-per-l-implementazione-di-una-raccomandazione-prac-consequente-alla-valutazione-di-una-procedura-di-signal-management-gestione-segnale->

### Comunicazione EMA su Imbruvica (29/10/21)

Il PRAC ha concluso la revisione di un segnale di sicurezza di morte improvvisa o cardiaca con Imbruvica (ibrutinib) quando usato in combinazione con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).

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

I dati ad interim di uno studio clinico avevano suggerito che il rischio di morte improvvisa o cardiaca nei pazienti in trattamento 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.

Dopo aver analizzato ulteriori dati provenienti da diverse fonti, inclusi altri studi clinici, **il PRAC ha concluso che la possibile associazione tra il trattamento con Imbruvica e l'uso concomitante di ACE inibitori e il rischio di morte improvvisa o cardiaca non sembra essere plausibile.**

Non sono emerse differenze statisticamente significative negli eventi di morte improvvisa o cardiaca nei pazienti arruolati negli studi clinici sponsorizzati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, trattati con ACE inibitori e Imbruvica e quelli che hanno ricevuto ACE inibitori e un comparatore.

Il comitato ha quindi deciso che sebbene alcune reazioni avverse cardiache siano già note per Imbruvica, **si ritiene necessaria un'ulteriore analisi degli eventi cardiaci gravi al fine di determinare se tali eventi possano essere collegati all'uso di Imbruvica da solo e caratterizzare meglio il rischio di cardi tossicità con il medicinale, indipendentemente dall'uso dell'ACE-inibitore.**

Un'ulteriore revisione sarà effettuata attraverso una procedura regolatoria distinta; pertanto la procedura di revisione di questo segnale di sicurezza è chiusa.

<https://www.aifa.gov.it/-/comunicazione-ema-su-imbruvica>

### Nota Informativa Importante su FORXIGA (dapagliflozin) (29/10/21)

FORXIGA (dapagliflozin) 5mg - **non deve essere più utilizzato per il trattamento del diabete mellito di tipo 1.**

Elementi chiave:

A partire dal 25 ottobre 2021 FORXIGA (dapagliflozin) 5mg non è più autorizzato per il trattamento di pazienti con diabete mellito di tipo 1 (DMT1) e non deve essere più utilizzato in questa popolazione. Questa decisione si basa sulla scelta di AstraZeneca di rimuovere l'indicazione DMT1 per dapagliflozin 5 mg.

La chetoacidosi diabetica (CAD) è un noto effetto indesiderato di dapagliflozin. In studi sul diabete di tipo 1 con dapagliflozin, la CAD è stata riportata con una frequenza comune (si verifica in almeno 1 paziente su 100).

Le misure aggiuntive di minimizzazione del rischio per gli operatori sanitari e per i pazienti, implementate per mitigare il rischio di CAD con l'uso di dapagliflozin in DMT1, non saranno più disponibili.

L'interruzione di dapagliflozin in pazienti con DMT1 deve essere eseguita sotto la supervisione di un medico specializzato nel trattamento del diabete e deve essere condotta non appena sia clinicamente possibile.

Dopo l'interruzione del trattamento con dapagliflozin, si raccomanda il monitoraggio frequente della glicemia e la dose di insulina deve essere aumentata attentamente per ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia.

<https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-forxiga-dapagliflozin->



**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)