

S.C Politiche del farmaco, Dispositivi Medici, Protesica e Integrativa

Direttore: Dott.ssa Barbara Rebesco

Allegati: 1

Genova, data del protocollo

Direzioni Sanitarie
Direzioni Socio-Sanitarie
Direttori S.C. Farmaceutiche Ospedaliere e Territoriali
Aziende ed Enti del SSR
Responsabili locali di Farmacovigilanza
Ordini dei Medici Regione Liguria
Ordini dei Farmacisti Regione Liguria
Rappresentanze sindacali MMG, PDL, medici specialisti
ambulatoriali e ospedalieri
ASSOFARM
FEDERFARMA Liguria
Distributori Intermedi

Oggetto: Trasmissione aggiornamenti importanti dal Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC): vaccini contro la varicella, clozapina, valproato, Vaccino contro il virus Chikungunya

Con la presente si trasmette in allegato il documento di cui all'oggetto pubblicato sul sito istituzionale di AIFA e concordato con le autorità regolatorie europee ed AIFA, relativamente a:

- a) Vaccini contro la varicella;
- b) Clozapina;
- c) Valproato;
- d) Vaccino contro il virus Chikungunya.

a) **Revisione del rischio di encefalite con i vaccini contro la varicella**

Facendo seguito alla precedente comunicazione, trasmessa con nota prot. Alisa n. 13065 del 18.06.2025 ad oggetto "Trasmissione aggiornamenti importanti dal Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) – medicinali a base di semaglutide e vaccini contro la varicella", si informa che il PRAC ha concluso la revisione del rischio noto di encefalite associato alla somministrazione dei vaccini contro la varicella Varilrix® e Varivax®, avviata in seguito alla segnalazione di un caso fatale verificatosi in un paziente vaccinato con Varilrix®. Dopo un'attenta analisi delle evidenze disponibili, il PRAC ha raccomandato un aggiornamento delle informazioni sul prodotto per descrivere ulteriormente la gravità del rischio di encefalite, fornendo ulteriori dettagli sull'effetto indesiderato noto, che è stato osservato a seguito di somministrazione di vaccini vivi attenuati contro la varicella, inclusi alcuni casi con esito fatale. I due vaccini rimangono controindicati nelle persone immunocompromesse e non sono necessarie ulteriori misure di minimizzazione del rischio.

Il PRAC raccomanda inoltre l'aggiornamento delle informazioni sul prodotto dei vaccini MMRV (morbillo, parotite, rosolia e varicella), ovvero Priorix Tetra® e Proquad®, in quanto i vaccini contro la varicella sono autorizzati anche come parte dei vaccini MMRV.

Le persone che hanno ricevuto il vaccino devono consultare immediatamente un medico in caso di segni di infezione o infiammazione cerebrale.

b) Revisione delle raccomandazioni per il monitoraggio dell'emocromo del medicinale Clozapina

Il PRAC ha approvato una nota informativa di sicurezza (DHPC) riguardante la clozapina, a seguito di una revisione delle raccomandazioni per il monitoraggio dell'emocromo, con l'obiettivo di ridurre il rischio di neutropenia grave e agranulocitosi, eventi avversi noti associati al farmaco.

La clozapina è un antipsicotico atipico indicato nei pazienti con schizofrenia resistente al trattamento e nei pazienti con schizofrenia che presentano reazioni avverse neurologiche gravi e intrattabili ad altri agenti antipsicotici, inclusi altri antipsicotici atipici. Viene utilizzata anche nei disturbi psicotici che si verificano durante la malattia di Parkinson, nei casi in cui il trattamento standard non abbia avuto successo.

È noto che la clozapina aumenta il rischio di neutropenia e agranulocitosi ed è previsto un monitoraggio regolare dell'emocromo per ridurre al minimo tale rischio. Nuove evidenze suggeriscono che il rischio di neutropenia è maggiore nel primo anno di trattamento, con un picco di incidenza nelle prime 18 settimane, per poi ridursi progressivamente dopo due anni di trattamento nei pazienti senza precedenti episodi.

Il PRAC raccomanda quindi una riduzione della frequenza dei controlli emocromocitometrici nei pazienti stabili. Inoltre, raccomanda che il monitoraggio si basi esclusivamente sulla conta assoluta dei neutrofili (ANC), considerata più specifica e clinicamente rilevante, mentre decade l'obbligo di monitoraggio della conta leucocitaria (WBC).

Le informazioni sul prodotto per tutti i medicinali contenenti clozapina saranno aggiornate con le informazioni aggiuntive sulla frequenza di monitoraggio del rischio di agranulocitosi e delle soglie della ANC per l'inizio e continuazione del trattamento. Inoltre, è prevista la diffusione di una DHPC agli operatori sanitari dai titolari AIC, secondo un piano condiviso con le autorità competenti europee.

c) Valproato: valutazione in corso del rischio di disturbi del neurosviluppo

È in corso una valutazione del PRAC in merito a nuovi dati emersi da un recente studio condotto in Danimarca per approfondire il potenziale rischio di disturbi del neurosviluppo (NDD) nei bambini nati da padri trattati con valproato, levetiracetam o lamotrigina prima del concepimento.

I disturbi del neurosviluppo comprendono condizioni che iniziano nella prima infanzia, quali disturbi dello spettro autistico, disabilità intellettiva, disturbi della comunicazione, ADHD e disturbi del movimento.

Nel gennaio 2024, i risultati di uno studio di sicurezza post-autorizzativo (PASS) condotto su registri sanitari di Danimarca, Norvegia e Svezia, insieme ad altri dati disponibili, avevano portato il PRAC a raccomandare misure precauzionali per il trattamento di pazienti di sesso maschile con medicinali a base di valproato (farmaco utilizzato

per il trattamento dell'epilessia, dei disturbi bipolari e, in alcuni Stati, nella prevenzione dell'emicrania), in considerazione di un possibile rischio di NDD nella prole.

Il nuovo studio, sotto valutazione del Comitato, non ha però evidenziato un'associazione tra l'esposizione paterna al valproato e un aumento del rischio di disturbi del neurosviluppo nei figli.

Alla luce di queste discrepanze, il PRAC ha avviato una nuova procedura di valutazione, finalizzata ad approfondire le differenze tra i risultati degli studi e a richiedere ulteriori analisi ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio del valproato.

EMA fornirà aggiornamenti non appena saranno disponibili nuove evidenze.

d) Vaccino Ixchiq® contro il virus Chikungunya

Il PRAC ha concluso la revisione sul profilo di sicurezza del vaccino Ixchiq®, un vaccino vivo attenuato indicato per la prevenzione dell'infezione da virus Chikungunya, in seguito a segnalazioni di gravi effetti indesiderati.

A seguito di tale valutazione, è stata revocata la restrizione temporanea precedentemente introdotta per la vaccinazione delle persone di età pari o superiore di 65 anni. Tuttavia, il PRAC raccomanda che Ixchiq® venga somministrato solo nei casi in cui sussista un rischio significativo di infezione da chikungunya, e solo dopo attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio, indipendentemente dall'età del paziente.

Sono stati segnalati effetti indesiderati gravi a seguito della somministrazione del vaccino in persone di età pari o superiore a 65 anni e in quelle con diverse patologie preesistenti, portando a un peggioramento delle condizioni cliniche dei pazienti o a un deterioramento della loro salute generale, con conseguente ricovero ospedaliero in alcuni casi. Sebbene gli eventi avversi gravi si siano verificati prevalentemente nelle fasce più anziane della popolazione, il vaccino ha dimostrato efficacia nel promuovere una risposta immunitaria protettiva, il che può risultare vantaggioso proprio nei soggetti più vulnerabili alle forme gravi di infezione.

Il PRAC ricorda agli operatori sanitari che Ixchiq® è controindicato nelle persone il cui sistema immunitario è indebolito a causa di malattie o trattamenti medici, in quanto a maggior rischio di complicanze legate all'uso di vaccini contenenti virus vivi attenuati.

Le informazioni sul prodotto saranno aggiornate in base alle nuove raccomandazioni.

Una Nota informativa importante di sicurezza (DHPC) sarà successivamente trasmessa ai prescrittori, dispensatori e a coloro che somministrano il medicinale, e pubblicata sul sito dell'EMA.

Si invitano SS.LL. a consultare i documenti allegati per la completa informativa e si chiede di assicurare aderenza alle indicazioni fornite, al fine di garantire la sicurezza dei pazienti.

Si coglie inoltre l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci (<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>), quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio/rischio favorevole nelle reali condizioni d'impiego.

Si prega di dare massima diffusione della presente presso le strutture ed i soggetti interessati.

L'occasione è gradita per porgere cordiali saluti.

IL DIRETTORE
Dott.ssa Barbara Rebesco



c.c.
Direzione Generale
CRIFF

Responsabile del procedimento:
Dott.ssa Eugenia Livoti
Tel. 010 548 8670
eugenia.livoti@alisa.liguria.it

Pratica trattata da:
Dott.ssa Elisa Guidi
Tel. 010 548 8249
elisa.guidi@alisa.liguria.it



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 Luglio 2025

Aggiornamenti importanti dal PRAC (Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza) - Riunione del 7-10 Luglio

Conclusa la revisione del rischio di encefalite con i vaccini contro la varicella

Raccomandato un aggiornamento delle informazioni sul prodotto per una migliore descrizione del rischio

Il PRAC ha concluso la revisione del rischio noto di encefalite (infiammazione cerebrale) con i vaccini contro la varicella, Varilrix e Varivax. La revisione è stata avviata in seguito a un caso di encefalite con esito fatale dopo vaccinazione con Varilrix.

Dopo aver valutato attentamente le evidenze disponibili provenienti dagli studi clinici, dalla letteratura scientifica e dall'esposizione post-marketing, il Comitato ha raccomandato un aggiornamento delle informazioni sul prodotto di Varilrix e Varivax per descrivere ulteriormente la gravità del rischio di encefalite. I due vaccini rimangono controindicati nelle persone immunocompromesse e non sono necessarie ulteriori misure di minimizzazione del rischio.

I vaccini contro la varicella sono autorizzati anche come parte dei vaccini MMRV (morbillo, parotite, rosolia e varicella), ovvero Priorix Tetra e Proquad. Il PRAC ha ritenuto che anche le informazioni sul prodotto dei vaccini MPRV debbano essere aggiornate in linea con i vaccini contro la varicella.

Le informazioni sul prodotto modificate forniranno ulteriori dettagli sull'effetto indesiderato noto dell'encefalite, che è stato osservato con i vaccini vivi attenuati contro la varicella, inclusi alcuni casi con esito fatale.

Le persone che ricevono il vaccino devono consultare immediatamente un medico se sviluppano segni di infezione o infiammazione cerebrale.



Nuove informazioni di sicurezza per gli operatori sanitari.

Clozapina: riviste le raccomandazioni per il monitoraggio di routine dell'emocromo

Il PRAC ha approvato una nota informativa importante di sicurezza (DHPC) relativa alla revisione delle raccomandazioni per il monitoraggio dell'emocromo al fine di ridurre al minimo il rischio di neutropenia grave e agranulocitosi con clozapina.

La clozapina è un antipsicotico atipico indicato nei pazienti con schizofrenia resistente al trattamento e nei pazienti con schizofrenia che presentano reazioni avverse neurologiche gravi e intrattabili ad altri agenti antipsicotici, inclusi altri antipsicotici atipici. Viene utilizzata anche nei disturbi psicotici che si verificano durante la malattia di Parkinson, nei casi in cui il trattamento standard non abbia avuto successo.

È noto che la clozapina aumenta il rischio di neutropenia e agranulocitosi ed è previsto un monitoraggio regolare dell'emocromo per ridurre al minimo tale rischio. La neutropenia comporta bassi livelli di un tipo di globuli bianchi chiamati neutrofili, che possono rendere i pazienti vulnerabili alle infezioni. L'agranulocitosi comporta un'improvvisa e brusca diminuzione dei neutrofili, rappresentando una forma molto grave di neutropenia.

Nuove evidenze provenienti dalla letteratura scientifica suggeriscono che, sebbene la neutropenia indotta da clozapina possa verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento, essa si osserva prevalentemente durante il primo anno, con un picco di incidenza nelle prime 18 settimane di trattamento. Successivamente, l'incidenza diminuisce, diventando progressivamente inferiore dopo due anni di trattamento nei pazienti senza precedenti episodi di neutropenia. Pertanto, il PRAC raccomanda un monitoraggio emocromocitometrico meno frequente. Ad esempio, nei pazienti senza episodi di neutropenia, la frequenza del monitoraggio viene ridotta a ogni 12 settimane dopo un anno e a una volta all'anno dopo due anni di trattamento. Inoltre, si raccomanda che il monitoraggio si basi esclusivamente sulla conta assoluta dei neutrofili (ANC), che misura il numero di neutrofili. Ciò è in linea con le attuali evidenze secondo cui l'ANC è un marcatore più specifico e clinicamente rilevante per la valutazione del rischio di neutropenia. Pertanto, l'obbligo di monitoraggio della conta leucocitaria (WBC) è stato eliminato.

Le informazioni sul prodotto per tutti i medicinali contenenti clozapina saranno aggiornate per riflettere l'aggiornamento della frequenza di monitoraggio del rischio di agranulocitosi correlata alla clozapina e delle soglie della ANC per l'inizio e la continuazione del trattamento.

Una Nota informativa importante di sicurezza (DHPC) per la clozapina sarà diffusa agli operatori sanitari dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, secondo un piano di comunicazione concordato, e pubblicata sulla [pagina dedicata](#) alle comunicazioni dirette agli operatori sanitari e nei [siti web nazionali](#) degli Stati membri dell'UE.

Il PRAC sta valutando nuovi dati sul rischio potenziale di disturbi dello sviluppo neurologico nei bambini nati da uomini trattati con valproato.

Il comitato esaminerà i risultati di uno studio recente che non replica i risultati precedenti.

Il PRAC sta valutando i nuovi dati di un recente [studio](#) che è stato condotto in Danimarca utilizzando alcune banche dati per studiare il rischio potenziale di disturbi del neurosviluppo (NDD) nei bambini nati da padri trattati con valproato, levetiracetam o lamotrigina prima del concepimento.

Il valproato è un farmaco utilizzato per il trattamento dell'epilessia, dei disturbi bipolari e, in alcuni Stati anche per prevenire l'emicrania.

I disturbi del neurosviluppo sono problemi dello sviluppo che iniziano nella prima infanzia, come i disturbi dello spettro autistico, la disabilità intellettiva, i disturbi della comunicazione, i disturbi da deficit di attenzione/iperattività e i disturbi del movimento.

A gennaio 2024, la valutazione dei risultati di uno [studio di sicurezza post-autorizzativo](#) (PASS) condotto dalle aziende che commercializzano il valproato, che ha utilizzato dati provenienti da diversi registri in Danimarca, Norvegia e Svezia, insieme ad altre informazioni disponibili, ha portato il PRAC a [raccomandare misure precauzionali](#) per il trattamento di pazienti di sesso maschile con medicinali a base di valproato. All'epoca, pur riconoscendo che i dati del PASS presentavano delle limitazioni, il PRAC ha concluso che i disturbi dello sviluppo neurologico rappresentano un rischio potenziale nei bambini nati da padri trattati con valproato nei tre mesi precedenti il concepimento e che pertanto era necessario informare i pazienti e gli operatori sanitari.

Lo scopo di questo nuovo studio, che utilizza fonti di dati danesi, era quello di confermare i risultati del PASS. Tuttavia, i dati di questo nuovo studio non suggeriscono un'associazione tra l'uso di valproato da parte del padre e un aumento del rischio di disturbi del neurosviluppo nel bambino.

Il PRAC ha avviato una procedura di valutazione per esaminare le differenze tra i risultati degli studi e per richiedere ulteriori informazioni e analisi ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio del valproato.

L'EMA fornirà ulteriori comunicazioni non appena saranno disponibili nuove informazioni.

Ixchiq: revocata la restrizione temporanea alla vaccinazione delle persone di età pari o superiore a 65 anni

Il vaccino deve essere utilizzato solo in caso di rischio significativo di Chikungunya e dopo attenta valutazione dei benefici e dei rischi

Il PRAC ha completato la revisione di Ixchiq (un vaccino vivo attenuato contro la Chikungunya), a seguito delle segnalazioni di gravi effetti indesiderati.

La restrizione temporanea sulla vaccinazione delle persone di età pari o superiore a 65 anni, introdotta durante la revisione, sarà revocata.

Tuttavia, il PRAC ha concluso che, per le persone di tutte le età, il vaccino deve essere somministrato solo in caso di rischio significativo di infezione da chikungunya e dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi.

Effetti indesiderati gravi a seguito della somministrazione del vaccino sono stati segnalati principalmente in persone di età pari o superiore a 65 anni e in quelle con diverse patologie preesistenti. Questi effetti indesiderati hanno portato a un peggioramento delle condizioni cliniche dei pazienti o a un deterioramento della loro salute generale, con conseguente ricovero ospedaliero in alcuni casi.

Sebbene la maggior parte degli effetti indesiderati gravi si sia verificata nelle persone più anziane, Ixchiq è efficace nell'indurre la produzione di anticorpi contro il virus chikungunya che può essere di particolare beneficio per le persone di età avanzata che sono a maggior rischio di forme gravi di infezione.

Si ricorda agli operatori sanitari che Ixchiq non deve essere somministrato a persone il cui sistema immunitario è indebolito a causa di malattie o trattamenti medici, poiché sono a maggior rischio di complicanze da vaccini contenenti virus vivi attenuati.

Le informazioni sul prodotto di Ixchiq saranno aggiornate con le ultime raccomandazioni a seguito della revisione.

Ixchiq è stato autorizzato nell'UE a giugno 2024. All'inizio della revisione del PRAC, erano state utilizzate circa 36.000 dosi del vaccino in tutto il mondo.

Una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC) sarà inviata a coloro che prescrivono, dispensano o somministrano il medicinale. La DHPC sarà inoltre pubblicata su una [pagina dedicata](#) sul sito web dell'EMA.

Ulteriori informazioni sono disponibili nella comunicazione sulla salute pubblica dell'EMA ([link](#)).