



Carlo Poma

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Mantova

RELAZIONE CONCLUSIVA
AFFIDAMENTO DIRETTO di importo da 0 a 40.000 euro
ai sensi dell'art. 1, comma 2, lett. a), L. 120/2020

OGGETTO: Fornitura farmaco TUBERSOL

STRUTTURA RICHIEDENTE: *Struttura Complessa Farmacia Aziendale*

DESTINAZIONE: *Struttura Complessa Farmacia Aziendale*

DURATA: Fornitura dal 15/10/2021 al 31/12/2021

PRODOTTO AGGIUDICATO: TUBERSOL

NOME DEL FORNITORE: SANOFI SRL

IMPORTO AFFIDAMENTO: Euro 2.300,00 + IVA 10%

CIG - CODICE IDENTIFICATIVO DI GARA: Z09337948B

CUP:

MODALITA' DI PUBBLICAZIONE DELLA RICHIESTA DI OFFERTA: *Posta Elettronica Certificata*

VALUTAZIONE: Tubersol è un prodotto straniero regolarmente importato in Italia secondo modalità e procedure di legge.

La ditta non garantisce forniture regolari e continuative e non accetta resi.

Per questi motivi la ditta non presenta offerta nell'ambito di procedure ad evidenza pubblica.

Allegato alla presente la determina AIFA con la quale la ditta SANOFI SRL ha ottenuto l'autorizzazione all'importazione del test della tubercolina TUBERSOL.

CONVENZIONI ATTIVE AZIENDA REGIONALE ACQUISTI: NO

RESPONSABILE UNICO PROCEDIMENTO: *Dr. Cesarino Panarelli*

RESPONSABILE DELLA PROCEDURA: Dr. Pier Luigi Baschieri

REFERENTE AMMINISTRATIVO PRATICA: *Antonella Longatti*

DIRETTORE ESECUZIONE DEL CONTRATTO: *D.ssa Maria Eurgenia Borghesi*

PROTOCOLLO: *51422/2011*

IL DIRETTORE DELLA STRUTTURA GESTIONE ACQUISTI

Dott. Cesarino Panarelli

Mantova, 15/10/2021

PQ-PhCC/OTB/DDG

N. Det: 147/2021



Ufficio Qualità dei Prodotti
e Contrasto al Crimine Farmaceutico

Spett.le Sanofi S.r.l.
Viale Bodio n. 37
00187 Milano

Agli Assessorati alla Sanità presso
le Regioni e le Province Autonome
LORO SEDI

p.c.
Dott. F.P. Maraglino
Ufficio V
DG Prevenzione Sanitaria
Ministero della Salute
E-mail: f.maraglino@sanita.it
PEC: dgprev@postacert.sanita.it

OGGETTO: RETTIFICA alla Determinazione AIFA PQ-PhCC n. 146/2021 - AUTORIZZAZIONE ALL'IMPORTAZIONE DEL MEDICINALE "TUBERSOL® Tuberculin Purified Protein Derivative (Mantoux) 5 TU/0,1 ml / Tuberculine dérivée de protéines purifiées (Mantoux) 5 TU/0,1 ml"

Si trasmette in allegato la determinazione AIFA PQ-PhCC n. 147/2021, con la quale la **Sanofi S.r.l.** è stata autorizzata ad importare il medicinale in oggetto.

Ai fini del monitoraggio della distribuzione del medicinale, come disposto nella allegata determinazione, preme rammentare che **Sanofi S.r.l.** è tenuta a comunicare allo scrivente Ufficio la data a partire dalla quale il prodotto importato risulterà disponibile presso il proprio/i propri magazzini e pronto alla distribuzione; inoltre, codesta Azienda e gli Assessorati dovranno trasmettere ad AIFA, in formato Excel, i dati riepilogativi delle confezioni del medicinale rispettivamente fornite e acquisite.

Si invita a darne massima diffusione alle strutture interessate.

Il Dirigente

Domenico Di Giorgio

Si richiama l'attenzione alla sezione del portale AIFA dedicata alle carenze dei medicinali, consultabile all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/web/guest/farmaci-carenti>

Le richieste di autorizzazione dovranno essere inviate all'indirizzo PEC qualita.prodotti@pec.aifa.gov.it



UFFICIO QUALITÀ DEI PRODOTTI E CONTRASTO AL CRIMINE FARMACEUTICO

DETERMINAZIONE AIFA PQ-PhCC n. 147/2021

**RETTIFICA alla Determinazione AIFA PQ-PhCC n. 146/2021 - AUTORIZZAZIONE ALL'IMPOR-
TAZIONE DEL MEDICINALE "TUBERSOL® Tuberculin Purified Protein Derivative (Mantoux) 5
TU/0,1 ml / Tuberculine dérivée de protéines purifiées (Mantoux) 5 TU/0,1 ml"**

IL DIRIGENTE

Visti gli articoli 8 e 9 del D.Lgs. 30 luglio 1999, n. 300 e s.m.i.;

Visto l'art. 48 del D.L. 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella Legge 24 novembre 2003, n. 326, con il quale è stata istituita l'Agenzia Italiana del Farmaco – di seguito "AIFA";

Visto il D.Lgs. 30 marzo 2001, n. 165 e s.m.i.;

Visto il Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal Consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, dal Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana-- serie generale -- n. 140 del 17 giugno 2016;

Vista la determinazione direttoriale n. 1314 del 23 settembre 2016, con la quale è stato conferito al Dott. Domenico Di Giorgio l'incarico di dirigente *ad interim* dell'Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico con decorrenza dal 01/10/2016;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il Dott. Nicola Magrini è stato nominato Direttore generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Visto il R.D. 27 luglio 1934, n. 1265, recante il Testo Unico delle leggi sanitarie;

Domenico Di Giorgio Pagina 2 di 6

Visto il D.M. 11 febbraio 1997, concernente le modalità di importazione di specialità registrate all'estero e s.m. i., fatto salvo dall'art. 158, comma 6, del D.L.vo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i.;

Visto il D.M. 11 maggio 2001 riguardante la **Definizione di procedure da applicarsi in caso di temporanea carenza di specialità medicinali nel mercato nazionale;**

Visto il D.Lgs. 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 142 del 21 giugno 2001, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il D.M. 2 dicembre 2016, concernente *Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti;*

Visto il perdurare sul territorio nazionale dello stato di carenza di test di diagnosi per la sensibilizzazione tubercolare;

Accertato il rischio dello stato di carenza del predetto medicinale nel normale circuito distributivo a livello nazionale

Vista l'istanza presentata dalla **Sanofi S.r.l.**, in atti AIFA prot. n. 0106491 del 10/09/2021-AIFA-PQ_ PhCC-A e successiva rettifica con prot., n. 0108550 del 16/09/2021-AIFA-PQ_ PhCC-A con la quale è stata richiesta all'Ufficio PQ-PhCC l'autorizzazione all'importazione del medicinale **"TUBERSOL® Tuberculin Purified Protein Derivative (Mantoux) 5 TU/0,1 ml / Tuberculine dérivée de protéines purifiées (Mantoux) 5 TU/0,1 ml"** in confezionamento e lingua **inglese/francese**, al fine di consentire l'approvvigionamento agli Assessorati alla Sanità;

Viste le precedenti Determinazioni rilasciate dal 05/08/2013 al 16/03/2021;

adotta la seguente

DETERMINAZIONE

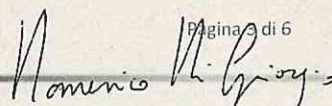
la **Sanofi S.r.l.** è autorizzata a importare il medicinale:

- **TUBERSOL® Tuberculin Purified Protein Derivative (Mantoux) 5 TU/0,1 ml) / Tuberculine dérivée de protéines purifiées (Mantoux) 5 TU/0,1 ml**

n. **250.000** Dosi (25.000 flaconcini da 10 dosi); n. Lotto **C5823BB**; scadenza **31/05/2023**;

in confezionamento e in lingua **inglese/francese**.

Prodotto da: 1755 Sanofi Pasteur Limited Toronto ON M2R 3T4 Canada.

Pagina 3 di 6


La **Sanofi S.r.l.** dovrà far pervenire almeno un foglietto illustrativo in lingua italiana a ciascuna struttura ricevente il farmaco.

Il medicinale del quale si autorizza l'importazione deve:

- essere preparato in conformità a quanto previsto dalla Farmacopea Europea, presso la sopra menzionata officina, regolarmente autorizzata alla produzione secondo le Norme di Buona Fabbricazione (GMP).
- essere fornito alle strutture sanitarie e ospedaliere richiedenti, al prezzo di **€ 46,00** /flaconcino da 10 dosi al netto dell'IVA di legge e mantenendo inalterate le eventuali condizioni negoziali.
- essere distribuito nel rispetto delle Norme di Buona Distribuzione dei medicinali (GDP).

Il medicinale potrà essere depositato in Italia, unicamente presso i magazzini di seguito indicato:

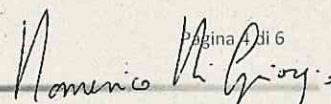
- **DHL Supply Chain (Italy) S.p.A., Via Cascina per Conighetto snc - 20090 Settala (Milano),**
- **DHL Supply Chain (Italy) S.p.A., Via Ardeatina 2479 -00134 Località Santa Palomba, Roma.**

L'autorizzazione alla distribuzione viene rilasciata a condizione che siano soddisfatti i requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia analoghi a quelli dei medicinali registrati in Italia.

Ai sensi dell'art. 5 del D.M. 11 maggio 2001, agli Assessorati alla Sanità presso le Regioni e le Province Autonome è consentita, fino a diverse indicazioni al riguardo, *"temporanea autorizzazione"* ad acquistare, per il tramite delle Strutture Sanitarie e dei Servizi di Farmacia Territoriale che ne necessitano, il medicinale **"TUBERSOL® Tuberculin Purified Protein Derivative (Mantoux) 5 TU/0,1 ml / Tuberculine dérivée de protéines purifiées (Mantoux) 5 TU/0,1 ml"** in confezionamento e lingua **inglese/francese**, importato dalla **Sanofi S.r.l.**, allo scopo di assicurare la continuità dei programmi di trattamento a beneficio dei propri pazienti.

Ai fini del monitoraggio della distribuzione del medicinale:

- la **Sanofi S.r.l.** è tenuta a comunicare, allo scrivente ufficio: **farmacicarenti@aifa.gov.it** la data in cui prodotto importato risulterà disponibile presso il proprio/i propri magazzini e pronto alla distribuzione

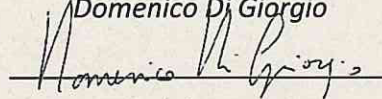

Pagina 4 di 6

- la **Sanofi S.r.l.** e gli Assessorati sono tenuti a trasmettere ad AIFA, in formato Excel come da fac-simile allegato, i dati riepilogativi delle confezioni del medicinale rispettivamente fornite e acquisite al 30 giugno e al 31 dicembre.
- la **Sanofi S.r.l.**, **è tenuta a comunicare i dati riepilogativi non appena le scorte importate in base alla presente determinazione saranno esaurite.**

La presente autorizzazione all'importazione ha **validità di mesi SEI (6)**, rinnovabili, e potrà essere revocata in qualsiasi momento per motivazioni, circostanze e fattori diversi dagli attuali, che potrebbero determinarsi per variazioni dello stato di carenza o che potrebbero risultare in contrasto con gli interessi della collettività e la tutela della salute pubblica.

Roma, 16 Settembre 2021

Il Dirigente

Domenico Di Giorgio


ALLEGATO

Spett.le
Agenzia Italiana del Farmaco
Ufficio Qualità dei Prodotti
e Contrasto al Crimine Farmaceutico
Via del Tritone, 181
00187 Roma
PEC: qualita.prodotti@pec.aifa.gov.it

DATI RIEPILOGATIVI DELLE CONFEZIONI DI MEDICINALE: RETTIFICA alla Determinazione AIFA PQ-PhCC n. 146/2021 - AUTORIZZAZIONE ALL'IMPORTAZIONE DEL MEDICINALE "TUBERSOL® Tuberculin Purified Protein Derivative (Mantoux) 5 TU/0,1 ml / Tuberculine dérivée de protéines purifiées (Mantoux) 5 TU/0,1 ml"

autorizzate all'importazione con determinazione AIFA PQ-PhCC n. 147/2021

AGGIORNATI AL __/__/20__

Regione	A.S.L./A.O.	Struttura sanitaria	Descrizione prodotto	Quantità	Costo

Nomenio N. B. 2021
Pagina 6 di 6



**NOTA ESPLICATIVA IN MERITO ALLA DISPONIBILITÀ DI DERIVATO PROTEICO
PURIFICATO DELLA TUBERCOLINA DENOMINATO
TUBERSOL – SOLUZIONE INIETTABILE**

Sanofi S.r.l., in qualità di rappresentante in Italia della società Sanofi Pasteur, comunica quanto segue in merito alla disponibilità del seguente test cutaneo per la sensibilizzazione tubercolare (test di Mantoux):

- **TUBERSOL, soluzione iniettabile - Derivato proteico purificato della tubercolina**
- **Confezione decadose - 1 flaconcino contenente 10 test (5 UI per una dose di 0,1 ml)**
- **Confezionamento inglese/francese**
- **Produttore: SANOFI PASTEUR LIMITED – Toronto (Canada)**

Visto il perdurare sul territorio nazionale dello stato di carenza di test di diagnosi per la sensibilizzazione tubercolare e la temporanea indisponibilità del medicinale di più noto impiego TUBERTEST, AIFA ha autorizzato l'importazione dell'analogo medicinale TUBERSOL in confezionamento e lingua inglese/francese con Determinazione AIFA PQ-PhCC n. 147/2021 del 16/09/2021 (vedi allegato).

Si segnala altresì che TUBERSOL è un test cutaneo per la sensibilizzazione tubercolare analogo al TUBERTEST, i due medicinali hanno identiche indicazioni terapeutiche e dosaggio.

Specificatamente per il TUBERSOL, come riportato nel foglio illustrativo (vedi allegato), la lettura del test applica il seguente schema:

Lettura del test: 48-72 ore dopo il test, verifica per indurimento, misurato in mm.

- 0-4 mm: non significativa (solo per immunodepressi)
- 5-9 mm: positiva per HIV, contatti, bambini con sospetta tubercolosi, soppressione immunitaria da chemioterapia
- >10 mm: tutti gli altri

Il prodotto TUBERSOL sarà fornito alle strutture sanitarie e ospedaliere richiedenti al prezzo di € 46,00/flaconcino da 10 dosi al netto dell'IVA di legge.



Per richiedere il prodotto TUBERSOL sarà necessario emettere un ordine a Sanofi S.r.l. secondo una delle due modalità sotto riportate:

- Emissione ordine nel sistema NSO, inserendo il codice prodotto V0548853 e indicando il prezzo come da determina AIFA, per i clienti soggetti a questa procedura;
- Per tutti gli altri clienti, emissione ordine cartaceo da inviare tramite e-mail all'indirizzo ordini@sanofi.com

I precedenti ordini di TUBERTEST sono da considerarsi chiusi.

Si prega di mandare un ordine di cancellazione per il TUBERTEST tramite NSO e di emettere un nuovo ordine per il TUBERSOL, secondo le modalità sopra indicate.

TUBERSOL sarà disponibile presumibilmente nella seconda metà di ottobre 2021, fatto salvo il sopraggiungere di cause di forza maggiore o di eventi imprevedibili ed indipendenti dalla nostra volontà.

Si rimane a disposizione per qualsiasi necessità o chiarimento.

Sanofi S.r.l.

Customer Care Sanofi
Numero Verde: 800-21 66 44
E-mail: customercare@sanofi.com

TUBERSOL®

Derivato proteico purificato della tubercolina (Mantoux)

RIASSUNTO DELLE INFORMAZIONI SUL PRODOTTO

Via di somministrazione	Forma di dosaggio/Concentrazione	Principio attivo	Ingredienti non medicinali clinicamente rilevanti
Iniezione intradermica	Soluzione Cinque (5) unità di tubercolina (TU) per dose di prova da 0,1 ml.	Derivato proteico purificato della tubercolina del <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Eccipienti: polisorbato 80 Conservante: Fenolo Per un elenco completo, consultare la sezione FORME DI DOSAGGIO, CONFEZIONAMENTO E COMPOSIZIONE.

DESCRIZIONE

TUBERSOL® è un liquido limpido e incolore.

TUBERSOL® [derivato proteico purificato della tubercolina (Mantoux)] per il test alla tubercolina intradermico è preparato a partire da una tubercolina derivante da un grande lotto di riferimento Connaught (CT68) ed è una frazione proteica purificata acellulare ottenuta da un ceppo umano di *M. tuberculosis* coltivato su un terreno sintetico privo di proteine e inattivato. È stata adottata una preparazione standard da un singolo lotto (CT68) al fine di eliminare la variazione da lotto a lotto da parte dello stesso produttore.

INDICAZIONI E USO CLINICO

TUBERSOL® [derivato proteico purificato della tubercolina (Mantoux)] è indicato per facilitare la diagnosi di infezione da tubercolosi (TBC) in persone esposte a un maggior rischio di sviluppare la malattia attiva. Esistono tre situazioni generali in cui il rischio di ammalarsi è maggiore:

- Infezione recente – più comunemente contatti di un paziente con diagnosi recente di TBC polmonare contagiosa attiva o di immigrati entro cinque anni dal loro arrivo in Canada da Paesi in cui la TBC è ancora comune.
- Aumento del rischio di riattivazione dovuto a compromissione dell'immunità. Ciò include infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), diabete, insufficienza renale, corticosteroidi o altri farmaci immunosoppressori e silicosi polmonare.
- Evidenza radiografica di vecchia TBC inattiva guarita ma nessun trattamento precedente.

Una pregressa vaccinazione con bacillo di Calmette e Guérin (BCG) non è una controindicazione al test alla tubercolina. TUBERSOL® può essere utilizzato come ausilio nella diagnosi di infezione da tubercolosi in soggetti con anamnesi di vaccinazione con BCG.

La ripetizione del test su soggetti non infetti non li sensibilizza alla tubercolina.

CONTROINDICAZIONI

TUBERSOL® non deve essere somministrato a:

- soggetti con ipersensibilità nota a TUBERSOL® o a qualsiasi componente della formulazione o del contenitore. (Per un elenco completo, consultare la sezione FORME DI DOSAGGIO, CONFEZIONAMENTO E COMPOSIZIONE),
- soggetti che hanno manifestato una reazione grave (ad es., necrosi, vescicole, shock anafilattico o ulcerazioni) a un precedente test cutaneo alla tubercolina,
- soggetti con tubercolosi attiva documentata o anamnesi chiara di trattamento per infezione o malattia da TBC; e
- soggetti con ustioni estese o eczema a causa di una maggiore probabilità di reazioni indesiderate o gravi.

AVVERTENZE E PRECAUZIONI

Disposizioni generali

Non iniettare per via endovenosa o intramuscolare.

Non iniettare per via sottocutanea. In tal caso, il test non può essere interpretato. (Vedere la sezione DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE.)

Il corretto utilizzo del test cutaneo alla tubercolina richiede la conoscenza dell'antigene utilizzato (tubercolina), la base immunologica per la reazione a questo antigene, la tecnica (o le tecniche) di somministrazione e lettura del test e i risultati dell'esperienza epidemiologica e clinica con il test.

Prima della somministrazione, adottare tutte le opportune precauzioni per prevenire reazioni indesiderate. Tra queste rientra un esame dell'anamnesi del paziente riguardante la possibile ipersensibilità al prodotto o a

prodotti simili, l'anamnesi di test precedenti con TUBERSOL[®], la presenza di eventuali controindicazioni all'uso di TUBERSOL[®] e l'attuale stato di salute del paziente.

Per prevenire la trasmissione della malattia, utilizzare un ago e una siringa sterili separati o un'unità monouso sterile per ciascun singolo ricevente.

Limitazioni nel valore predittivo

Test falsi positivi: In qualsiasi popolazione, la probabilità che un test positivo rappresenti un'infezione vera e propria è influenzata dalla prevalenza di infezione da *M. tuberculosis*. I test falsi positivi per la reazione alla tubercolina si manifestano in soggetti che sono stati infettati con altri micobatteri, inclusa la vaccinazione con BCG. Tuttavia, una diagnosi di infezione da *M. tuberculosis* e l'uso della terapia preventiva devono essere presi in considerazione per qualsiasi soggetto vaccinato con BCG che presenti una reazione positiva al test cutaneo alla tubercolina, specialmente se il soggetto è stato o è a maggior rischio di contrarre l'infezione da TBC. (Vedere sezione Interpretazione del test.) Poiché la reattività alla tubercolina potrebbe non indicare necessariamente la presenza di tubercolosi attiva, i soggetti che mostrano una reazione alla tubercolina devono essere ulteriormente valutate con altre procedure diagnostiche.

Test falsi negativi: Non tutti i soggetti con infezione da *M. tuberculosis* manifesteranno una reazione da ipersensibilità ritardata a TUBERSOL[®].

Non vi è alcuna controindicazione riguardante l'età per il test cutaneo alla tubercolina nei neonati. Molti neonati di età < 6 mesi con infezione da *M. tuberculosis* non reagiscono ai test alla tubercolina perché il loro sistema immunitario è immaturo.

Negli anziani e negli individui sottoposti a test per la prima volta, le reazioni possono svilupparsi lentamente e non raggiungere il picco fino alle 72 ore successive. (Vedere sezione Interpretazione del test.)

Poiché la sensibilità alla tubercolina può richiedere fino a 8 settimane per svilupparsi in seguito all'esposizione a *M. tuberculosis* (vedere la sezione Meccanismo d'azione), le persone che presentano un risultato negativo al test alla tubercolina subito dopo la possibile esposizione devono ripetere il test ≥ 8 settimane dopo il test iniziale.

Stato immunitario alterato

L'immunità cellulo-mediata (CMI) compromessa o attenuata può causare una falsa reazione negativa alla tubercolina. È stato segnalato che un gran numero di fattori causa una ridotta capacità di rispondere al test alla tubercolina in presenza di infezione da tubercolosi, comprese le infezioni virali (ad es., morbillo, orecchioni, varicella e infezione da HIV [anergia cutanea legata a immunosoppressione progressiva associata ad HIV]), vaccinazioni con virus vivi (ad es., vaccini contro orecchioni, rosolia, varicella e febbre gialla), tubercolosi schiacciante, altre infezioni batteriche, infezioni micotiche, disturbi metabolici, bassi stati proteici, malattie che colpiscono gli organi linfoidi, immunosoppressori, malignità e stress.

Il test cutaneo alla tubercolina deve essere rinviato per i pazienti con infezioni virali maggiori o vaccini a base di virus vivi attenuati nell'ultimo mese. Le persone con raffreddore comune possono essere sottoposte al test alla tubercolina.

Ipersensibilità: Le reazioni allergiche acute, tra cui anafilassi, angioedema, orticaria e/o dispnea, sono state segnalate molto raramente in seguito a test cutanei con TUBERSOL[®]. Dopo aver usato TUBERSOL[®] possono verificarsi reazioni allergiche anche in soggetti senza precedente anamnesi di ipersensibilità ai componenti del prodotto.

Come per tutti gli altri prodotti, la soluzione di cloridrato di adrenalina (1:1.000) e altri agenti appropriati devono essere disponibili per l'uso immediato in caso di reazione anafilattica o da ipersensibilità acuta. Gli operatori sanitari devono conoscere le attuali raccomandazioni per la gestione iniziale dell'anafilassi in contesti non ospedalieri, compresa la corretta gestione delle vie aeree.

Per istruzioni sul riconoscimento e trattamento delle reazioni anafilattiche, consultare l'edizione recente della Guida canadese all'immunizzazione o visitare il sito Web di Health Canada.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica: Per via del sistema immunitario immaturo, molti neonati di età < 6 mesi con infezione da *M. tuberculosis* non reagiscono ai test alla tubercolina. I neonati più grandi e i bambini sviluppano sensibilità alla tubercolina 3-6 settimane o più dopo l'infezione iniziale.

Donne in gravidanza: Non sono stati condotti studi sulla riproduzione negli animali con TUBERSOL[®].

Tuttavia, lo Standard canadese sulla tubercolosi indica che le donne in gravidanza possono essere sottoposte a un test cutaneo alla tubercolina. Non sono stati documentati effetti teratogeni dei test durante la gravidanza.

Il rischio di tubercolosi non riconosciuta e di stretto contatto post-partum tra una madre con malattia attiva e un neonato espone il bambino a un grave pericolo di tubercolosi e complicanze come la meningite da tubercolosi. Pertanto, il medico prescrittore deve valutare se i potenziali benefici superano i possibili rischi dell'esecuzione del test alla tubercolina su una donna in gravidanza oppure in età fertile, in particolare in alcune "popolazioni ad alto rischio".

Donne in allattamento: Non è noto se TUBERSOL® sia escreto nel latte umano. Usare cautela quando si somministra TUBERSOL® a una madre che allatta. TUBERSOL® deve essere somministrato alle madri che allattano al seno solo se chiaramente necessario dopo una valutazione dei rischi e dei benefici.

REAZIONI AVVERSE

L'indurimento nella sede di iniezione di TUBERSOL® è la reazione prevista per un test cutaneo positivo. (Vedere sezione Interpretazione del test.)

Le informazioni relative agli Eventi avversi sono state raccolte dagli studi clinici storici e dall'esperienza di post-commercializzazione con TUBERSOL®.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Dolore in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, fastidio in sede di iniezione

Eritema in sede di iniezione o eruzione cutanea in sede di iniezione (senza indurimento) entro 12 ore dal test.

Queste reazioni non indicano un'infezione da TBC.

Sono stati osservati emorragia in sede di iniezione ed ematoma in sede di iniezione fino a tre giorni dopo la somministrazione del test.

Vesciche in sede di iniezione, ulcerazioni in sede di iniezione o necrosi in sede di iniezione possono comparire in soggetti estremamente sensibili.

Cicatrice in sede di iniezione a seguito di reazioni fortemente positive.

Piressia

Disturbi del sistema immunitario

Ipersensibilità, anafilassi/reazione anafilattica, angioedema, orticaria

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Stridore, dispnea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Eruzione cutanea, eruzione cutanea generalizzata

Patologie del sistema nervoso

Presincope, sincope

Segnalazione di eventi avversi

Gli operatori sanitari devono segnalare qualsiasi evento avverso temporaneamente correlato alla somministrazione del prodotto in conformità con i requisiti locali e al Dipartimento di Farmacovigilanza Globale, Sanofi Pasteur Limited, 1755 Steeles Avenue West, Toronto, ON, M2R 3T4, Canada. 1-888-621-1146 (telefono) o 416-667-2435 (fax).

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

La reattività al test può essere depressa o soppressa nelle persone che assumono corticosteroidi o agenti immunosoppressori.

Test diagnostico – Interazioni con i vaccini

La vaccinazione con virus vivo attenuato può causare la soppressione della risposta al test alla tubercolina in pazienti con nota infezione da *M. tuberculosis*. La reattività a TUBERSOL® può essere temporaneamente depressa da alcuni vaccini con virus vivi (morbillo, orecchioni, rosolia, poliomielite orale, febbre gialla e varicella). Quando lo screening della tubercolina coincide con un vaccino contenente morbillo o altro vaccino con virus vivo attenuato per via parenterale, è da preferirsi la somministrazione simultanea di TUBERSOL® e del vaccino in sedi separate. Se il vaccino con virus vivo attenuato per via parenterale è stato somministrato di recente, il test alla tubercolina deve essere ritardato di > 1 mese dopo la vaccinazione.

DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE

Il dosaggio raccomandato per ogni test è 0,1 ml di TUBERSOL®, contenente 5 unità di tubercolina (TU).

Il test Mantoux viene eseguito iniettando 0,1 ml (5 unità di tubercolina per dose di prova) di TUBERSOL® per via intradermica, nella regione volare dell'avambraccio.

TUBERSOL® è un liquido limpido e incolore. Prima dell'uso, ispezionare per verificare la presenza di particolato estraneo e/o scolorimento. In presenza di queste condizioni, il vaccino non deve essere somministrato.

Modo di somministrazione

1. La sede preferita del test è la regione volare dell'avambraccio. Evitare aree cutanee arrossate o gonfie. Evitare le vene visibili.

2. La sede cutanea viene prima pulita con un germicida idoneo e deve essere asciutta prima dell'iniezione dell'antigene.
3. La dose di prova (0,1 ml) di TUBERSOL® viene somministrata con una siringa da 1 ml calibrata in decine e dotata di un ago corto da 6,35-12,7 mm (da un quarto a mezzo pollice), da 26-27 gauge.
4. Il tappo della fiala deve essere pulito con un apposito germicida e deve essere asciutto prima dell'inserimento dell'ago. L'ago viene quindi fatto penetrare delicatamente nel tappo e nella siringa viene aspirato 0,1 ml di TUBERSOL®. Fare in modo di evitare l'iniezione di aria in eccesso con il prelievo di ogni dose in modo da non sovrappressurizzare la fiala, così causando possibili - vedere pagina - nella sede di puntura.
5. La punta dell'ago viene inserita negli strati più superficiali della pelle con lo smusso dell'ago rivolto verso l'alto e la dose somministrata mediante iniezione **intradermica** lenta.

TUBERSOL®

[QR code]

761917-299

Se l'iniezione intradermica viene eseguita correttamente, una bolla pallida ben definita, di circa 10 mm (3/8") di diametro, risalerà in corrispondenza della punta dell'ago. Questa bolla si disperderà in pochi minuti. Non è necessaria alcuna medicazione.

6. Dopo l'iniezione potrebbe comparire una goccia di sangue nella sede di somministrazione. Tamponare leggermente la sede per rimuovere il sangue, ma evitare di spremere la tubercolina.

In caso di iniezione eseguita in modo scorretto (ovvero, senza formazione di bolle), il test deve essere ripetuto immediatamente in un'altra sede, ad almeno 5 cm (2 pollici) dalla prima, e la seconda sede di iniezione cerchiata come indicazione della sede da leggere.

Informare il paziente della necessità di ritornare per la lettura del test da parte di un operatore sanitario qualificato. L'autolettura è imprecisa e fortemente sconsigliata.

Interpretazione del test

Il test cutaneo deve essere letto da un operatore sanitario qualificato 48-72 ore dopo la somministrazione di TUBERSOL®. La sensibilità al test cutaneo è indicata solo mediante indurimento; l'arrossamento non va misurato.

Il diametro dell'indurimento deve essere misurato trasversalmente all'asse longitudinale dell'avambraccio e registrato in millimetri (anche 0 mm). La punta di una penna a sfera spinta ad angolo di 45° verso la sede di iniezione si fermerà sul bordo dell'indurimento. Devono essere registrate anche la presenza e le dimensioni di necrosi ed edema (se presenti), sebbene non servano ai fini dell'interpretazione del test.

Nella diagnosi dell'infezione da TBC latente va considerata la significatività delle misurazioni dell'indurimento in termini di anamnesi del paziente e rischio di sviluppare la TBC attiva, come indicato nella Tabella 1:

Tabella 1: Interpretazione dei risultati del test, dimensioni dell'indurimento.

Dimensione della reazione del test cutaneo alla tubercolina (TST) (indurimento in mm)	Contesto in cui la reazione è considerata significativa (ovvero probabile infezione da TBC).
0-4	L'infezione da HIV con immunosoppressione E la probabilità attesa di infezione da TBC è elevata (ad es., il paziente proviene da una popolazione con un'elevata prevalenza di infezione da TBC, è a stretto contatto con un caso contagioso attivo o presenta una radiografia anomala). Questa dimensione della reazione normalmente non è considerata significativa, ma in presenza di immunosoppressione può essere importante.
5-9	Infezione da HIV Contatto con un caso contagioso attivo Bambini con sospetta tubercolosi Radiografia del torace anomala con malattia fibronodulare Altra soppressione immunitaria: Inibitori del TNF-alfa, chemioterapia
≥ 10	Tutti gli altri

Occorre considerare che la sensibilità dei test cutanei può essere dovuta anche al precedente contatto con micobatteri atipici o alla precedente vaccinazione BCG.

Effetto booster e test in due fasi: Se il test alla tubercolina sarà condotto a intervalli regolari, ad esempio tra operatori sanitari o penitenziari, il test in due fasi deve essere eseguito come basale per evitare di interpretare un effetto booster come conversione della tubercolina. Se il primo test non ha evidenziato alcuna reazione o ne ha evidenziata una di lieve entità, il secondo test deve essere eseguito da una a quattro settimane dopo. Entrambi i test devono essere letti e registrati a 48-72 ore. I pazienti con una risposta a un secondo test alla tubercolina (richiamo) di 10 mm o più vanno considerati come pazienti che hanno manifestato un'infezione passata o vecchia.

I soggetti che non hanno un effetto booster quando vengono ripetute le analisi a una settimana, ma le cui reazioni alla tubercolina diventano positive dopo un anno, devono essere considerati affetti da infezione da *M. tuberculosis* di recente acquisizione e gestiti di conseguenza.

Fornire al paziente una cartella clinica permanente. Inoltre, è essenziale che l'operatore sanitario registri lo storico dei test nella cartella clinica permanente di ciascun paziente. Questa cartella permanente dell'ufficio deve riportare il nome del prodotto, la data di somministrazione, la dose, il produttore e il numero di lotto, nonché il risultato del test in millimetri di indurimento (anche 0 mm, se del caso). La refertazione dei risultati solo come negativi o positivi non è soddisfacente.

SOVRADOSAGGIO

Per la gestione di un sospetto sovradosaggio di farmaco, contattare il proprio Centro antiveneni regionale.

AZIONE E FARMACOLOGIA CLINICA

Meccanismo d'azione: Il test alla tubercolina intradermica è un aiuto accettato nella diagnosi di infezione da tubercolosi.

La sensibilizzazione a seguito di infezione da micobatteri si verifica principalmente nei linfonodi regionali. I piccoli linfociti (linfociti T) proliferano in risposta a stimoli antigenici per dare origine a linfociti specificamente sensibilizzati. Dopo 3-8 settimane, questi linfociti entrano nel flusso sanguigno e circolano per lunghi periodi di tempo. La successiva ristimolazione di questi linfociti sensibilizzati con lo stesso antigene o un antigene simile, come l'iniezione intradermica di tubercolina, provoca una reazione locale mediata da queste cellule. La reazione alla tubercolina iniettata per via intradermica è una reazione da ipersensibilità ritardata (cellulare). La reazione che mostra tipicamente un decorso ritardato, raggiungendo il suo picco più di 24 ore dopo la somministrazione, consiste in indurimento dovuto a infiltrazione cellulare e occasionalmente vescicolazione e necrosi.

Clinicamente, una reazione da ipersensibilità ritardata alla tubercolina è una manifestazione di infezione pregressa da *M. tuberculosis* o da una varietà di batteri non tubercolari o mediante vaccinazione con vaccino BCG.

Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità immediate alla tubercolina, ma scompaiono entro 24 ore.

CONSERVAZIONE E STABILITÀ

Conservare a 2-8 °C (35-46 °F). **Non congelare.** Smaltire il prodotto se esposto al congelamento.

TUBERSOL® non deve mai essere esposto alla luce solare diretta o indiretta. Anche l'esposizione alla luce artificiale deve essere ridotta al minimo.

Una fiala di TUBERSOL® inserita e in uso da 30 giorni deve essere smaltita.

Non utilizzare dopo la data di scadenza.

FORME DI DOSAGGIO, CONFEZIONAMENTO E COMPOSIZIONE

FORME DOSAGGIO e CONFEZIONAMENTO

TUBERSOL®, bioequivalente a 5 unità statunitensi (TU) di derivato proteico purificato standardizzato (PPD-S) per dose di prova (0,1 ml), è disponibile nelle seguenti presentazioni:

Fiala - 1 ml (5 TU per dose di prova da 0,1 ml),

Fiala - 5 ml (5 TU per dose di prova da 0,1 ml)

Il tappo della fiala di questo prodotto non contiene lattice (gomma naturale).

COMPOSIZIONE

TUBERSOL® contiene:

Derivato proteico purificato di <i>M. tuberculosis</i>	5 TU per 0,1 ml
Polisorbato 80	0,0006% (p/v)
Fenolo	da 0,22% a 0,35% (p/v)

in soluzione fisiologica tamponata isotonica sterile con fosfato.

Servizio di informazione vaccinale al numero 1-888-621-1146 o 416-667-2779. Orario di lavoro: dalle 7:30 alle 19:30, fuso orario della costa orientale degli Stati Uniti, dal lunedì al venerdì.

Monografia completa del prodotto disponibile su richiesta o visitando il sito www.sanofipasteur.ca

Informazioni sul prodotto a partire da settembre 2015.

Prodotto e distribuito da: **Sanofi Pasteur Limited**, Toronto, Ontario, Canada

R22-0819 Canada

D54-190CF

761917-299

SANOFI PASTEUR 

761917 - Foglietto illustrativo PPD 5 TU 1 ml per il Canada

Imp.: TORONTO VACCINI
Codice materiale di confezionamento: 761917
Denominazione materiale di confezionamento: Foglietto illustrativo PPD 5 TU 1 ml per il Canada
Codice materiale di confezionamento secondario:
Numero cartella VistaLink: 4078618
Versione PDF VistaLink: 1

Questo documento è stato firmato digitalmente dalle seguenti figure all'interno del sistema VistaLink, seguendo le linee guida del gruppo Sanofi-Aventis.

Motivazione	Firmato da	Data
Convalida normativa sul mercato	Christine How (team normativo canadese)	26/08/2019 17:47:01
Imp. pronto per stampa	Tracey Young (team di confezionamento PPDA Nord America)	27/08/2019 16:00:17