



ASL VC



NEW

FARMACOVIGILANZA FLASH



RISK
Management

RACCOLTA

VOLUME 4.

ANNO 2020.

**Aiutaci a rendere
i farmaci più sicuri.**

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)

Segnalare una sospetta ADR contribuisce a raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza d'uso dei farmaci. Usa www.vigifarmaco.it.

ADR da segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

Volume 4 • 2020 • Raccolta dei numeri



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 4, No. 1, Febbraio 2020



Terapie anti Parkinson e gioco d'azzardo patologico (GAP).

Il Parkinson è tra le malattie neuro-degenerative più diffuse al mondo, dopo l'Alzheimer: ad oggi ne soffrono circa 300 mila persone in Italia e quasi 6 milioni in tutto il mondo; un numero che è raddoppiato tra il 1990 e il 2015. Secondo il Journal of Parkinson's Disease, il numero di pazienti che soffrono di Parkinson potrebbe ulteriormente raddoppiare entro il 2040 arrivando a 12 milioni, causa anche una popolazione che tende sempre più ad invecchiare.

La malattia di Parkinson è una patologia neurodegenerativa associata alla progressiva perdita di cellule dopaminergiche neuronali nella substantia nigra pars compacta e nell'area ventro- tegmentale del mesencefalo. La riduzione dei livelli di dopamina nella substantia nigra causa i segni motori tipici (tremore, bradicinesia, ipertonico muscolare). La compromissione dell'area ventro- tegmentale contribuisce ai disturbi cognitivi (deficit di memoria di lavoro e funzioni esecutive), alla depressione e ai disturbi della motivazione, mentre altri sintomi non motori (disturbi sensitivi, autonomici e del sonno) sono prevalentemente ascrivibili alla degenerazione di sistemi neuronali non dopaminergici.

La terapia farmacologica per la malattia di Parkinson si basa su farmaci dopaminergici (levodopa, dopamino-agonisti, inibitori delle catecol-O-metil-transferasi o delle mono-aminossidasi) che sono efficaci nel migliorare la sintomatologia motoria, ma possono causare GAP, disturbi da discontrollo degli impulsi e altri comportamenti impulsivi-compulsivi. I farmaci dopaminergici possono determinare un'overdose dopaminergica in aree cerebrali meno coinvolte dal processo neurodegenerativo determinando il GAP. Nei pochi studi su pazienti con malattia di Parkinson de novo o non trattati farmacologicamente, la prevalenza del GAP è 0,9-1,2%, assimilabile a quella della popolazione generale. Nella malattia di Parkinson, il GAP si sviluppa dopo pochi mesi dall'inizio della terapia dopaminergica o dall'incremento della dose e tende a risolversi quando la terapia viene ridotta o sospesa.

Il gioco d'azzardo patologico desta crescente attenzione per l'alta prevalenza, coinvolgendo lo 0,4-2,2% della popolazione italiana.

Le persone con GAP pensano in modo persistente al gioco d'azzardo, sono irritabili e irrequiete se tentano di ridurlo, richiedono quantità crescenti di denaro, fanno numerosi infruttuosi

In questo numero.

Terapia anti Parkinson e gioco d'azzardo.	1
Picato®: sospensione dell'AIC.	2
Zomacton®: cambia nome il dispositivo.	2
Non congelare la soluzione di Ecalta®.	2
Rischio di errore di dosaggio con Trisenox®.	3
Mepact®: perdita o malfunzionamento del filtro.	3
Nuove istruzioni d'uso per Nexplanon®.	3
Multimorbilità e gestione della politerapia.	4

tentativi di smettere, giocano quando si sentono ansiosi o depressi, mentono rispetto al loro coinvolgimento nel gioco, mettono a rischio relazioni sociali, familiari e il lavoro.

Il GAP fa parte della più ampia categoria dei disturbi da discontrollo degli impulsi in cui rientrano anche il disturbo da alimentazione incontrollata, lo shopping compulsivo e l'ipersessualità. Il GAP e i disturbi da discontrollo degli impulsi sono presenti nel 14-36% dei pazienti con malattia di Parkinson, configurando una prevalenza 6-90 volte maggiore rispetto alla popolazione generale.

Fattori di rischio del GAP nella malattia di Parkinson includono: esordio della malattia di Parkinson in più giovane età, maggior durata di malattia, fattori socio-demografici e abitudini (non essere sposati, storia familiare o personale di GAP o abuso di farmaci), fattori neuropsichiatrici (ansia, depressione, sintomi ossessivo-compulsivi, impulsività, ricerca della novità) e cognitivi, in particolare coinvolgimento di funzioni esecutive. Gli uomini presentano un maggior rischio di sviluppare GAP e ipersessualità, mentre le donne sono più esposte a sviluppare shopping compulsivo e disturbo da alimentazione incontrollata.

Identificare i fattori di rischio per il GAP nella malattia di Parkinson è di estrema importanza in quanto spesso la presenza del GAP o di un altro disturbo da discontrollo degli impulsi non viene portato all'attenzione clinica per imbarazzo o scarsa consapevolezza del paziente.

Focus Farmacovigilanza

<https://www.farmacovigilanza.eu/content/terapie-anti-parkinson-e-gioco-d%E2%80%99azzardo-patologico>

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE SU XELJANZ® (TOFACITINIB).

AIFA rende disponibili nuove e importanti informazioni sulla specialità medicinale Xeljanz® e l'aumentato rischio di tromboembolismo venoso e di infezioni gravi e fatali. Xeljanz® deve essere usato con cautela nei pazienti ad alto rischio di sviluppare coaguli di sangue.

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/NII_Xeljanz_11.02.2020.pdf/14885d48-16a2-26a5-8874-2a20a5fd9367

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE SU LEMTRADA® (ALEMTUZUMAB)

AIFA ed EMA hanno riesaminato il rapporto beneficio/rischio di Lemtrada® alla luce delle nuove evidenze di reazioni avverse gravi, a volte fatali; hanno concluso che questi eventi possono verificarsi raramente in stretta associazione temporale con l'infusione.

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.01.23_NII-Lemtrada_IT.pdf/odb77f68-ac85-4431-1525-29b7d26254b1

Farmacovigilanza Flash è un bollettino che si occupa di sicurezza dei farmaci. È lo strumento utilizzato dall'Ufficio Farmacovigilanza della ASL VC per raggiungere gli operatori sanitari dell'azienda, con l'obiettivo di diffondere informazioni sui rischi correlati all'uso dei farmaci, comunicare i provvedimenti regolatori e promuovere la segnalazione delle sospette reazioni avverse.



Picato®: sospensione AIC a causa di tumori cutanei maligni.

L'autorizzazione all'immissione in commercio di Picato® (ingenolo mebutato) è sospesa a scopo precauzionale a causa delle crescenti preoccupazioni sul possibile rischio di tumori cutanei maligni, mentre l'EMA continua la sua valutazione. Di conseguenza, sono vietate sia la vendita al pubblico sia l'utilizzo del prodotto.

Picato® viene usato per il trattamento della cheratosi attinica negli adulti, quando lo strato esterno della pelle interessata non è ispessito o rialzato.

Al momento della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio si era già tenuto conto del potenziale di Picato® di indurre tumore cutaneo maligno.

Da allora, molti studi hanno evidenziato una maggiore incidenza di tumori, nell'area di pelle trattata, nei pazienti che hanno utilizzato ingenolo mebutato o un estere correlato.

I risultati finali di uno studio di sicurezza, condotto per 3 anni in 484 pazienti, hanno mostrato una maggiore incidenza di carcinoma a cellule squamose con ingenolo mebutato rispetto a imiquimod (3,3% rispetto a 0,4% dei pazienti).

È stata osservata una maggiore incidenza di tumori benigni con ingenolo mebutato rispetto al solo veicolo (1,0% rispetto a 0,1% dei pazienti) in studi aggregati della durata di 8 settimane condotti in 1.262 pazienti.

Si è osservata, inoltre, una maggiore incidenza di tumori, inclusi carcinoma basocellulare, malattia di Bowen e carcinoma a cellule



squamose, nel gruppo trattato con ingenolo disoxato rispetto al solo veicolo in quattro studi clinici condotti in 1.234 pazienti (7,7% rispetto a 2,9% dei pazienti).

Pertanto, si invitano i medici a non prescrivere più Picato® e a considerare opzioni di trattamento alternative appropriate.

Gli operatori sanitari devono consigliare ai pazienti di prestare attenzione all'eventuale presenza di lesioni cutanee e di rivolgersi tempestivamente a un medico nel caso in cui ciò si verifichi.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.01.27_NII_Picato_DHCP_IT.pdf/21c0b717-ded6-68e9-d4-co-e1b8a26c9f7



Zomacton® (somatropina): modifica della denominazione del dispositivo.

Zomacton® è un medicinale a base di somatropina. Zomacton® 4 mg è indicato per il trattamento prolungato di bambini con deficit della crescita dovuto a un'adeguata secrezione dell'ormone della crescita e per il trattamento prolungato del ritardo della crescita dovuto alla Sindrome di Turner diagnosticata tramite analisi cromosomica.

Esistono due tipi principali di dispositivi di somministrazione per Zomacton®: gli iniettori con ago utilizzano un ago sottilissimo mentre gli iniettori senza ago somministrano l'ormone della crescita attraverso la cute utilizzando un sistema di erogazione ad alta pressione e successivamente il principio attivo viene assorbito dalla cute stessa e dal circolo sanguigno.

La denominazione del dispositivo senza ago utilizzato per la somministrazione di Zomacton® 4 mg (ZomaJet® 2 Vision) è stata modificata; il dispositivo sarà ora denominato "ZomaJet® 4".

La denominazione del dispositivo senza ago utilizzato per la somministrazione di Zomacton® 10 mg (ZomaJet® Vision X) è stata modificata; il dispositivo sarà ora denominato "ZomaJet® 10".

I dispositivi vengono modificati solo nella denominazione, che così richiama il dosaggio del farmaco per il quale il dispositivo è destinato, in modo tale da ridurre il rischio di confusione e di errore.

Non sono state apportate altre modifiche ai dispositivi, né nell'aspetto né nel funzionamento, e non sono stati modificati i dosaggi dei medicinali; non cambiano, quindi, le modalità d'uso.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847370/Zomacton_n_DHCP.pdf/e97a4c95-35fb-f556-7923-5ed3608ff754



Ecalta®: la soluzione per infusione non deve essere congelata.

Ecalta® (anidulafungina) è indicato per il trattamento delle candidiasi invasive in pazienti adulti.

Le attuali informazioni del prodotto consentono di congelare la soluzione per infusione una volta ricostituita, ma un recente studio condotto dal produttore e finalizzato alla valutazione della stabilità durante l'uso della soluzione per tutte le condizioni di conservazione autorizzate e riportate negli stampati, ha indicato che queste condizioni di conservazione richiedono una revisione.

Il congelamento del prodotto può portare alla formazione di particelle visibili a causa della mancanza di solubilità del principio attivo anidulafungina nella soluzione per infusione, a seguito della conservazione in condizioni di congelamento e al successivo scongelamento.

Pertanto, contrariamente a quanto indicato nella versione attuale delle informazioni sul prodotto, la soluzione per infusione, una volta ricostituita non deve essere congelata. La soluzione per infusione può essere conservata a 25° C per 48 ore.

Gli stampati di Ecalta®, RCP e Foglio Illustrativo, saranno aggiornati al più presto per includere le istruzioni corrette.

La soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione per individuare l'eventuale presenza di particelle o alterazioni del colore. Se viene identificata la presenza di particelle o un'alterazione del colore, la soluzione deve essere scartata.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.01.28_NII_Ecalta-anidulafungina-IT.pdf/7525b547-75a3-7e5f-f4e8-c43d63e1cfa

Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)

Segnalare una sospetta ADR contribuisce a raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza d'uso dei farmaci. Usa www.vigifarmaco.it.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!



Trisenox®: rischio di errore terapeutico per nuovo dosaggio in commercio.

Esiste un rischio di errore terapeutico dovuto all'introduzione di un nuovo dosaggio di Trisenox® con una concentrazione doppia rispetto alla precedente formulazione e che andrà a sostituire il precedente dosaggio.

La confezione "1 mg/ml fiala da 10 ml", che contiene 10 mg di triossido di arsenico, verrà sostituita dalla confezione "2 mg/ml flaconcino da 6 ml", che contiene 12 mg di triossido di arsenico.

Le due diverse confezioni, a differente concentrazione del farmaco, coesisteranno temporaneamente sul mercato e ciò potrebbe creare confusione tra i due prodotti e quindi portare ad errori terapeutici.

È necessario, pertanto, controllare sempre attentamente il calcolo dei volumi di diluizione ed infusione di Trisenox®, al fine di assicurarsi che il paziente riceva la dose corretta di triossido di arsenico.

Al fine di differenziare correttamente i due dosaggi, le confezioni avranno caratteristiche grafiche ben distinte (v. a lato).

Le conseguenze derivanti da errori terapeutici dovuti ad un cambiamento della concentrazione del dosaggio del prodotto disponibile sul mercato e da eventuali

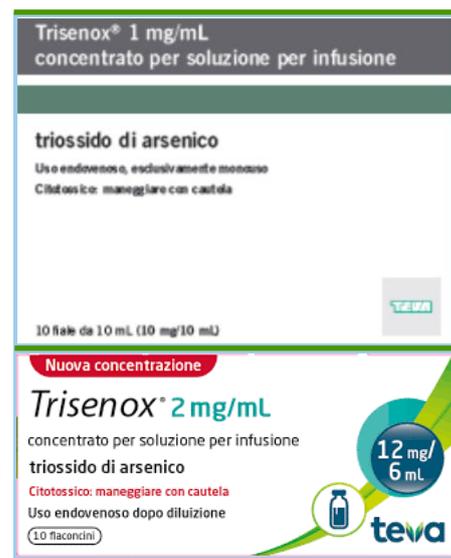
confondimenti tra i due dosaggi e confezioni sono importanti.

Sovradosaggio. Potenzamento di uno o di tutti i rischi noti associati all'uso di Trisenox®, che può comportare un potenziale esito fatale dovuto ai seguenti eventi: grave emorragia derivante da trombocitopenia; infezioni gravi, sepsi e shock settico da leucopenia grave; arresto cardiaco dovuto a prolungamento dell'intervallo QTc; sindrome da differenziazione della leucemia promielocitica acuta (APL); emorragia intracerebrale o infarto miocardico ischemico da iperleucocitosi; potenziale danno renale acuto o insufficienza renale da aumentata nefrotossicità; potenziale insufficienza epatica dovuta ad aumenti elevati delle transaminasi epatiche, della bilirubina e della gamma-glutamyl transferasi.

Sottodosaggio. Risposta subottimale alla terapia con conseguente possibilità di resistenza tumorale alla chemioterapia con una risposta clinica ridotta.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.02.20_NII_su_Trisenox_DHCP_ITA.pdf/5806454b-27d8-f34d-6b92-1d7f424505fd



In alto, l'attuale confezione di Trisenox a dosaggio minore, che andrà in esaurimento e, in basso, la nuova, a dosaggio doppio, con una grafica diversa che riporta anche l'avviso di rischio.

Per la ricostituzione, entrambi i prodotti possono essere diluiti con 100-250 ml di soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5%) o soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%).



Mepact® (mifamurtide): attenzione al filtro.

Mepact® è indicato nei bambini, negli adolescenti e nei giovani adulti per il trattamento dell'osteosarcoma non metastatico ad alto grado resecabile in seguito a resezione chirurgica macroscopicamente completa. Il medicinale viene utilizzato in associazione alla chemioterapia postoperatoria con più agenti. Mepact® è disponibile come flaconcino contenente polvere per ricostituzione e un filtro monouso.

Mepact® deve essere ricostituito utilizzando esclusivamente il filtro fornito nella confezione; il filtro con punta ventilato garantisce l'uniformità della dimensione dei liposomi prima dell'infusione.

Gli operatori sanitari hanno segnalato un numero limitato di casi di perdita o malfunzionamento del filtro durante la ricostituzione di Mepact®, verificatisi prima dell'infusione di Mepact®. I filtri non mostravano alcun difetto visibile prima dell'uso.

Per proteggere i pazienti, se si osservano perdite o malfunzionamenti del filtro durante la ricostituzione, non somministrare Mepact® e segnalare il malfunzionamento sia al fabbricante sia al responsabile di farmacovigilanza.

L'Azienda titolare dell'AIC sta attualmente lavorando con il produttore del filtro al fine di identificare la probabile causa principale degli specifici reclami ricevuti per i filtri Spike di Mepact®. Verranno identificate e implementate adeguate azioni correttive per mitigare eventuali futuri problemi con i filtri Spike di Mepact®.

La conclusione dell'indagine è prevista per la fine di marzo 2020.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.02.21_NII_Mepact_DHCP.pdf/017d1f64-f394-3f40-e8b7-3297e1cb87f



Nexplanon®: nuove istruzioni di inserimento e di rimozione.

Nexplanon® è un impianto contraccettivo ormonale non biodegradabile, a singolo bastoncino, a durata d'azione prolungata, inserito a livello sottocutaneo.

Se l'impianto viene inserito a un livello più profondo rispetto a quello sottocutaneo (inserimento in profondità), può verificarsi un danno neurale o vascolare. L'inserimento in profondità o non corretto è stato associato a parestesia (danno neurale) e a migrazione dell'impianto (inserimento intramuscolare o fasciale).

Sulla base del parere di esperti del settore, sono state aggiornate le istruzioni del sito di inserimento dell'impianto e la posizione del braccio durante l'inserimento al fine di minimizzare il rischio di danno neurovascolare a seguito di inserimento in profondità. Il sito di inserimento deve trovarsi nell'area che sovrasta il muscolo tricipite, una zona generalmente priva di vasi sanguigni e nervi; il braccio della donna deve essere piegato all'altezza del gomito con la mano sotto la testa (o il più vicino possibile) durante l'inserimento e la rimozione dell'impianto. Questa flessione aumentata deve deviare il nervo ulnare lontano dal sito di inserimento, potenzialmente riducendo ulteriormente il rischio di danno durante inserimento e rimozione dell'impianto.

Al fine di minimizzare ulteriormente il rischio di inserimento in profondità e le sue potenziali conseguenze, la corretta posizione dell'impianto (a livello sottocutaneo) deve essere confermata con la palpazione da parte dell'operatore sanitario e della donna al momento dell'inserimento.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.01.15_NII_Nexplanon.pdf/4b82f7cc-8a05-894f-875a-08ee97c5bb63

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

Pazienti con multimorbilità: gestione della politerapia e rischio di interazioni.

La politerapia, ovvero l'assunzione concomitante di più farmaci della stessa o di diverse aree terapeutiche, è un termine apparso nella letteratura medica oltre 150 anni fa ma sempre più utilizzato per indicare un fenomeno in costante crescita negli ultimi anni. Infatti, a causa della transizione demografica e dell'invecchiamento della popolazione, un numero molto elevato di pazienti anziani è affetto da molteplici malattie croniche, il cui trattamento segue linee guida concepite per raggiungere obiettivi legati ad ogni specifica patologia.

La politerapia potrebbe essere considerata alla stregua di un "male necessario", specialmente alla luce dei cambiamenti demografici e del grado di incidenza delle malattie croniche nei paesi dell'Occidente industrializzato, ma è necessaria una vigilanza proattiva sulle interazioni farmacologiche, dagli effetti potenzialmente seri. Esiste un divario da colmare nel campo delle interazioni tra i farmaci e della loro gestione nell'interesse dei pazienti. La distanza che intercorre tra teoria e pratica clinica è ancora molto grande. Si tratta di una criticità particolarmente importante per popolazioni particolarmente vulnerabili come gli anziani, dal momento che la prevalenza di multimorbilità aumenta con l'aumentare dell'età e, parallelamente, aumenta la prevalenza di politerapia. Con l'avanzare degli anni ed il sommarsi delle malattie, l'anziano rischia di accumulare farmaci strato su strato, come la barriera corallina accumula il corallo (Gurwitz JH).

Lo Steering Group Geriatrico dell'AIFA ha dedicato uno studio allo sviluppo di indicatori dedicati a misurare la qualità delle prescrizioni nella popolazione anziana, misurando al contempo la prevalenza degli indicatori stessi sul totale della popolazione anziana del nostro Paese. L'analisi ha utilizzato i dati estratti dall'Osservatorio sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) dell'AIFA, che comprende tutti i farmaci soggetti a prescrizione e rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale e, ancorché il lavoro sia ormai datato nel tempo, continua a dimostrare un valore attuale.

Lo studio ha evidenziato l'ampia diffusione della politerapia nella



popolazione geriatrica in Italia, con più di 1.300.000 individui (11,3%) che ricevono una prescrizione contemporanea di 10 o più farmaci. Si tratta di un dato particolarmente significativo e il gruppo di età risultato essere esposto al più alto carico farmacologico è quello tra i 75 e gli 84 anni, con il 55% dei soggetti trattati con 5-9 farmaci e il 14% con 10 o più farmaci.

I dati epidemiologici sono chiari. A esserlo meno sono gli strumenti a disposizione dei clinici per l'analisi di tutte le implicazioni che ne derivano per i pazienti interessati dalla politerapia e, pertanto, secondo gli autori, vi è in primo luogo, la necessità di una valutazione multidimensionale di ciascun paziente, per sviluppare un percorso di cura personalizzato.

L'utilizzo di nuovi strumenti elettronici, o il migliore uso di quelli già esistenti, possono rappresentare una risorsa preziosa, fornendo un aiuto per la risoluzione del problema in modo più efficiente, contribuendo così a migliorare la qualità della cura e a ridurre le interazioni farmacologiche.

Approfondimento:

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Sintesi%20studio%20working%20group%20geriatrico_23-07-2013_rev_pf.pdf

ASL VC
S.S. Risk Management
Responsabile dr. Germano Giordano
c.so M. Abbiate, 21
13100 VERCELLI
Telefono:
+39 0161 593120
Fax:
+39 0161 593501
Posta elettronica:
farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it
Responsabile Farmacovigilanza:
dott. Roberto Corgnati

Per le modalità di segnalazione, per scaricare i modelli e per le possibilità di trasmissione, visitate il nostro sito Web al seguente indirizzo:

<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>

Si incoraggia la segnalazione di tutte le sospette reazioni avverse a farmaci, inclusi i vaccini, i prodotti da banco, i rimedi erboristici ed i prodotti delle medicine alternative.

In modo particolare, si richiede la segnalazione di:

- tutte le sospette reazioni avverse ai farmaci di nuova immissione in commercio;
- tutte le sospette reazioni dovute ad interazione farmacologica;
- tutte le sospette reazioni che hanno causato morte o hanno messo in pericolo la vita del paziente, richiesto un ricovero ospedaliero o prolungato una degenza in ospedale, o che hanno determinato invalidità o comportato un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;
- errori terapeutici e near misses.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 4, No. 2, Marzo 2020.



Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e COVID-19.

L'Agenzia Europea per i Medicinale (EMA) è venuta a conoscenza di segnalazioni che sollevano dubbi sul fatto che l'assunzione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), come l'ibuprofene, potrebbe peggiorare la malattia da coronavirus (COVID-19).

Attualmente non vi sono prove scientifiche che stabiliscano una correlazione tra l'ibuprofene e il peggioramento del decorso della malattia da COVID-19. L'EMA sta monitorando attentamente la situazione e valuterà tutte le nuove informazioni che saranno disponibili su questo problema nel contesto della pandemia.

Nel maggio 2019, il Comitato per la Sicurezza dell'EMA (PRAC) ha iniziato una revisione dei farmaci antinfiammatori non steroidei ibuprofene e ketoprofene, a seguito di un'indagine dell'Agenzia Nazionale Francese per la Sicurezza dei Medicinali e dei Prodotti Sanitari (ANSM) che ha suggerito che l'infezione dovuta alla varicella e alcune infezioni batteriche potrebbero essere aggravate da questi medicinali. Nelle informazioni sul prodotto di molti FANS sono presenti già delle avvertenze che gli effetti degli anti-infiammatori non steroidei possono mascherare i sintomi di un peggioramento dell'infezione. Il PRAC sta rivedendo tutti i dati disponibili per verificare se siano necessarie misure aggiuntive.

All'inizio del trattamento della febbre o del dolore in corso di malattia da COVID-19 i pazienti e gli operatori sanitari devono considerare tutte le opzioni di trattamento disponibili, incluso il paracetamolo e i FANS. Ogni medicinale ha i suoi benefici e i suoi rischi, come descritto nelle informazioni del prodotto che devono essere prese in considerazione insieme alle linee guida Europee; molte di queste ultime raccomandano il paracetamolo come opzione di primo trattamento nella febbre e nel dolore.

In accordo alle linee guida nazionali di trattamento, i pazienti e gli

Sartani, ACE-inibitori e COVID-19.

Sono state riportate, in alcuni editoriali, ipotesi contrastanti in merito ai potenziali benefici/rischi associati ai farmaci anti-ipertensivi che agiscono sul sistema renina-angiotensina, alla luce del coinvolgimento dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) come porta di ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule bersaglio a livello polmonare.

AIFA afferma che ad oggi non esistono in merito evidenze scientifiche derivate da studi clinici o epidemiologici, ma solo ipotesi molecolari verificate con studi in vitro.

Pertanto, si ritiene opportuno raccomandare di non modificare la terapia in atto con antiipertensivi (qualunque sia la classe terapeutica) nei pazienti ipertesi ben controllati, in quanto esporre pazienti fragili a potenziali nuovi effetti collaterali o a un aumento di

In questo numero

FANS e COVID-19.	1
Sartani, ACE-inibitori e COVID-19.	1
Yondelis®: sicuro nel carcinoma ovarico?	2
Fluorouracile: indagare il deficit DPD.	2
Ulipristal acetato nei fibromi: sospesa AIC.	2
Antibiotici e allergia in pediatria.	3
Psoriasi iatrogena e farmaci sospetti.	3
Antidepressivi e diabete di tipo 2.	3
Nuovi farmaci per COVID-19.	4

operatori sanitari possono continuare a utilizzare FANS (come l'ibuprofene) così come riportato nelle informazioni del prodotto approvate. Le raccomandazioni attuali prevedono che questi medicinali vengano utilizzati alla dose minima efficace per il periodo più breve possibile.

Attualmente non ci sono ragioni per interrompere il trattamento con ibuprofene, in base a quanto riportato sopra. Ciò è particolarmente importante per i pazienti che assumono ibuprofene o altri FANS per malattie croniche.

A seguito della revisione dei dati di sicurezza dell'ibuprofene e del ketoprofene, l'EMA sottolinea la necessità di condurre tempestivamente studi epidemiologici, al fine di fornire adeguate evidenze sugli effetti dei FANS sulla prognosi della malattia da COVID-19. L'Agenzia sta contattando le sue controparti ed è pronta a supportare attivamente tali studi, che potrebbero essere utili per formulare eventuali raccomandazioni terapeutiche future.

Comunicazione EMA

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2020.03.18_IT_Comunicazione_EM_A_ibuprofen.pdf/1eb7a327-e922-972e-b4b5-01d1ed643a21

rischio di eventi avversi cardiovascolari non appare giustificato.

Per le stesse motivazioni, rispetto all'ipotesi di utilizzare farmaci ACE-inibitori e sartani anche in persone sane a fini profilattici, è opportuno ricordare che tali farmaci vanno utilizzati esclusivamente per il trattamento delle patologie per le quali vi sia un'indicazione approvata e descritta nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo.

Posizioni analoghe sono state assunte da diverse Società Scientifiche (SIIA, SIMG, ESC e SIF).

Comunicazione AIFA.

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1124329/2020.03.17_Comunicazione-AIFA_Covid-19_inibitori-Sartani.pdf/d9029d60-f2f4-e74a-db84-2598759569df

Farmacovigilanza Flash è un bollettino che si occupa di sicurezza dei farmaci. È lo strumento utilizzato dall'Ufficio Farmacovigilanza della ASL VC per raggiungere gli operatori sanitari dell'azienda, con l'obiettivo di diffondere informazioni sui rischi correlati all'uso dei farmaci, comunicare i provvedimenti regolatori e promuovere la segnalazione delle sospette reazioni avverse.



Yondelis® (trabectedina): un vero alleato per il carcinoma ovarico?

Yondelis® è un farmaco a base del principio attivo trabectedina, appartenente alla categoria degli antineoplastici, indicato nel trattamento dei pazienti adulti con sarcoma dei tessuti molli in stato avanzato, dopo il fallimento della terapia con antracicline e ifosfamide o che non sono idonei a ricevere tali agenti. I dati sull'efficacia si basano soprattutto su pazienti con liposarcoma e leiomiomasarcoma. Yondelis®, in associazione con doxorubicina liposomiale pegilata (PLD), è indicato per il trattamento di pazienti con recidiva di cancro ovarico platino-sensibile.

Il comitato per i medicinali umani dell'EMA (CHMP) ha avviato una revisione del medicinale antitumorale, dopo che uno studio clinico (OVC-3006), che ha esaminato l'uso di Yondelis® in pazienti con carcinoma ovarico, è stato interrotto in anticipo perché un'analisi intermedia dei risultati ha mostrato che, complessivamente, i pazienti trattati con Yondelis® più doxorubicina liposomiale pegilata (PLD) non hanno vissuto più a lungo dei pazienti che hanno ricevuto solo PLD.

Sebbene ci fossero alcune differenze nei tipi di pazienti arruolati nello studio OVC-3006 rispetto a quelli arruolati nello studio su cui si basava l'autorizzazione di Yondelis® per il carcinoma ovarico, lo studio OVC-3006 includeva anche pazienti per i quali Yondelis® sarebbe stato indicato.

EMA esaminerà quindi i dati disponibili per valutare se i risultati dello studio OVC-3006 hanno un impatto sull'uso autorizzato di Yondelis® in pazienti con carcinoma ovarico.



Questa revisione non riguarda l'uso di Yondelis® per il trattamento del sarcoma dei tessuti molli.

Mentre la revisione è in corso, Yondelis® può continuare a essere utilizzato per il trattamento sia del carcinoma ovarico sia del sarcoma dei tessuti molli, secondo quanto previsto dalle informazioni presenti sul riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato. I pazienti che hanno qualsiasi domanda sul loro trattamento devono rivolgersi al proprio medico.

Comunicazione EMA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2020.02.28_NII_Yondelis_IT.pdf/cfc3588c-8ab1-odd6-21ad-91120122c3cd



Deficit dell'enzima DPD e fluorouracile.

Il Comitato di Sicurezza dell'EMA (PRAC) ha raccomandato di verificare la mancanza di un enzima chiamato diidropirimidina deidrogenasi (DPD) nei pazienti da avviare al trattamento anti-cancro con medicinali contenenti fluorouracile somministrato per iniezione o infusione (flebo) o con i medicinali contenenti capecitabina e tegafur, che vengono trasformati in fluorouracile nell'organismo.

La mancanza di un enzima DPD funzionante, necessario per degradare il fluorouracile, provoca l'accumulo di questa sostanza nel sangue. Ciò può portare a effetti collaterali gravi e potenzialmente letali come neutropenia, neurotossicità, grave diarrea e stomatite. Il PRAC ha valutato i dati disponibili e ha raccomandato le seguenti misure per garantire l'uso sicuro di fluorouracile e medicinali correlati al fluorouracile:

Prima di iniziare il trattamento con capecitabina, tegafur, fluorouracile iniettabile o infusione si raccomanda di effettuare il test per il deficit di DPD. Pazienti con un deficit completo noto di DPD non devono ricevere fluorouracile, capecitabina, tegafur. Per i pazienti con un deficit parziale di DPD, deve essere presa in considerazione una dose iniziale ridotta di questi medicinali. Poiché non è stabilita l'efficacia di una dose ridotta, le dosi successive devono essere aumentate se non ci sono effetti collaterali gravi.

Dal momento che il trattamento con flucitosina per le infezioni fungine gravi non deve essere ritardato, non è necessario effettuare il test nei pazienti per deficit di DPD prima di iniziare il trattamento.

Comunicazione EMA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/5FU_Su mmmary+of+PRAC+recommendation_EN.pdf/89c58758-1925-90fd-f11e-f3883da089f9



Ulipristal acetato: sospensione e revisione

Il Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) ha raccomandato alle pazienti donne di interrompere l'assunzione di ulipristal acetato 5 mg (Esmya® e medicinali equivalenti) per i fibromi uterini.

Nessuna nuova paziente deve iniziare il trattamento con tali medicinali, la cui autorizzazione sarà temporaneamente sospesa.

EMA ha avviato la revisione su richiesta della Commissione Europea in seguito ad un recente caso di danno epatico, che ha portato a trapianto del fegato in una paziente che assumeva il farmaco. Una revisione dell'EMA del 2018 ha concluso che esiste un rischio di raro ma grave danno epatico con medicinali a base di ulipristal acetato usato per il trattamento di fibroma uterino, e delle misure sono state implementate per minimizzare il rischio. Tuttavia, alla luce del nuovo caso registratosi nonostante l'implementazione di dette misure, l'EMA ha avviato una nuova revisione.

Il monitoraggio epatico deve essere effettuato entro 2-4 settimane dall'interruzione del trattamento e le pazienti devono essere informate di riferire immediatamente segni e sintomi di danno epatico (nausea, vomito, dolore all'ipocondrio destro, anoressia, astenia, ittero) che possono insorgere dopo la sospensione della terapia.

Questa revisione non riguarda la contraccettione di emergenza (ellaOne® e altre denominazioni) in cui ulipristal acetato è autorizzato come unica somministrazione; non vi è alcuna preoccupazione sul danno epatico in questa indicazione d'uso.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.03.23_NII_Esmya_ulipristal.pdf/98cd2b78-obb4-caf5-557a-9c7a54672c8a

Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)

Segnalare una sospetta ADR contribuisce a raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza d'uso dei farmaci. Usa www.vigifarmaco.it

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

Antibiotici e allergia nella prima infanzia



Secondo i dati dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), l'Italia si pone tra i Paesi europei con maggior consumo di antibiotici, addirittura doppio rispetto a Germania e Regno Unito. Come diretta conseguenza dell'abuso e della scorretta assunzione di antibiotici, l'Italia risulta inoltre tra i Paesi europei con il più alto tasso di antibiotico-resistenza.

Un'altra importante problematica legata all'utilizzo di antibiotici è quella di sviluppare nella prima infanzia più facilmente forme allergiche. Gli antibiotici più comunemente prescritti nei primi sei mesi di vita sono associati a un aumento del rischio di sviluppare un'allergia in futuro, rischio che aumenta quando vengono prescritte più classi di antibiotici.

Il dato viene da uno studio di coorte retrospettivo statunitense che ha analizzato 798.426 bambini (follow-up mediano 4,6 anni), considerando come esposti quelli cui era stato prescritto un antibiotico (penicilline, penicilline associate a inibitori delle β -lattamasi, cefalosporine, sulfonamidi o macrolidi) nei primi 6 mesi di vita. L'obiettivo dello studio era quello di determinare se l'esposizione a più classi di

antibiotici nell'infanzia fosse associata a un rischio più elevato di sviluppare malattie allergiche nella prima infanzia.

Dallo studio si evince che l'uso di antibiotici si associa a un aumento statisticamente significativo del rischio di tutte le forme di allergia durante il follow-up. Il rischio risulta significativo per tutte le classi di antibiotici analizzate, più alto con le penicilline (rischio relativo aggiustato [HR_{agg}] = 1,30) e più basso per le sulfonamidi (HR_{agg} = 1,06) e appare maggiore nei bambini ai quali vengono prescritte più classi di antibiotici.

Le forme di allergia più frequenti sono risultate l'asma (HR_{agg} = 1,47) e le riniti allergiche (HR_{agg} = 1,33).

I risultati dello studio sembrano confermare l'esistenza di un possibile collegamento tra le alterazioni del microbioma provocate dall'esposizione agli antibiotici e lo sviluppo di patologie allergiche.

È evidente la necessità di prescrivere antibiotici solo quando appropriato, ancor più nei neonati.

Approfondimento:

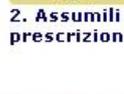
Zven SE, Susi A et al. JAMA Pediatr 2019. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.4794.



3 cose da sapere



1. Non usarli in caso di raffreddore e influenza



2. Assumili solo dietro prescrizione medica



3. Prendili per il tempo e nelle dosi indicate dal medico

L'Agenzia Italiana del Farmaco, con la collaborazione dell'Istituto Superiore di Sanità e il patrocinio del Ministero della Salute ha realizzato una Campagna di comunicazione denominata "Antibiotici, difendi la tua difesa. Usali con cautela", con l'obiettivo di informare i cittadini dell'importanza di ricorrere agli antibiotici solo quando necessario.

Psoriasi iatrogena: Prescrivere elenca i farmaci sospetti.



La psoriasi è una malattia infiammatoria, cronica e non contagiosa, della pelle, che in Italia colpisce circa due milioni di persone. Generalmente, si presenta sotto forma di chiazze e placche rosse, ricoperte da squame biancastre. Si distinguono diverse varianti di psoriasi: a placche o volgare, flessurale o inversa, guttata, eritrodermica o eritematosa, pustolosa, seborroica.

La psoriasi è una patologia multifattoriale, non è quindi possibile determinare un'unica causa; diversi sono i fattori di rischio: ambientali, psicologici, immunologici, infettivi, genetici e anche farmacologici.

La Revue Prescrivere ha identificato un elenco di farmaci coinvolti nell'insorgenza o nel peggioramento della psoriasi: antipertensivi, litio, anti-infettivi, alcuni antitumorali e alcuni immunomodulatori.

I dati si basano principalmente su casi clinici, per i quali la causalità è stata stimata sulla base di un "dechallenge" (psoriasi scomparsa dopo interruzione del farmaco) e di un possibile "rechallenge" positivo (ricomparsa con la ripresa del farmaco sospetto). La relazione causale tra farmaco e la psoriasi è talvolta difficile da stabilire perché il quadro clinico della psoriasi indotta da farmaci è vicino a quello della psoriasi non farmacologica ed il tempo di insorgenza è lungo rispetto all'inizio della terapia.

Di fronte all'inefficacia di un trattamento per la psoriasi, è necessario prendere in considerazione una causa farmacologica; la necessità di interrompere i farmaci sospetti deve essere valutata in base al disagio causato, all'equilibrio rischio-beneficio dei farmaci e alle alternative disponibili.

Approfondimento: Folia Pharmacotherapeutica février 2020.
<https://www.cbip.be/fr/articles/3265.pdf?folia=3257&version=long>

Antidepressivi e insorgenza di diabete di tipo 2.



L'assunzione a lungo termine di antidepressivi aumenta il rischio di insorgenza di diabete di tipo 2, aumento direttamente correlato alla durata dell'esposizione e alla dose somministrata.

Uno studio di coorte retrospettivo realizzato in Giappone ha confrontato pazienti al loro primo utilizzo di un antidepressivo (45.265) con pazienti che non ne avevano fatto uso (45.265). I pazienti in trattamento sono stati suddivisi rispetto alla durata della terapia (breve <12 mesi, intermedia 12-24 mesi, lunga ≥ 25 mesi) e alla media della dose somministrata mensilmente.

Gli antidepressivi utilizzati erano triciclici, tetraciclici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, inibitori della ricaptazione della serotonina e norepinefrina, mirtazapina, sulpiride e trazodone.

L'aumento del rischio di diabete tipo 2 si manifestava già a breve termine e a basse dosi (hazard ratio [HR] 1,27; limiti di confidenza al 95% [IC₉₅] 1,16-1,39) e aumentava all'aumentare del tempo e della dose (HR per l'uso a lungo termine e ad alte dosi 3,95; IC₉₅ = 3,31-4,72). I livelli di emoglobina glicosilata sono risultati inferiori nei pazienti che avevano interrotto il farmaco o ridotto la dose, a indicare un miglioramento della tolleranza al glucosio.

Una metanalisi di un gruppo di ricercatori italiani su 20 studi, pubblicata nel 2017, aveva già confermato l'associazione tra uso di antidepressivi e diabete di tipo 2, suggerendo cautela nel prescrivere questi farmaci a pazienti a rischio di diabete mellito.

Approfondimento:

Miidera H et al. Diabetes Care 2020 Apr; 43(4): 885-93.
Salvi V et al. PLoS ONE 12(7): e0182088.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

Azioni intraprese per favorire la ricerca e l'accesso ai nuovi farmaci per il trattamento del CoVid-19.

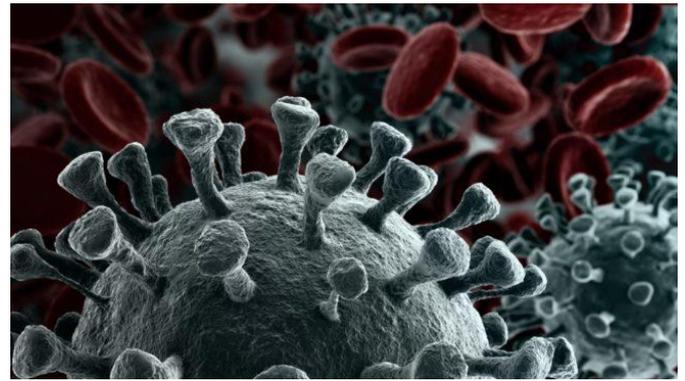
L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha intrapreso alcune tempestive azioni per favorire l'accesso precoce alle terapie e facilitare la conduzione di studi clinici sull'efficacia e la sicurezza delle nuove terapie utilizzate per il trattamento della malattia da COVID-19.

La Commissione Tecnico Scientifica di AIFA ha espresso parere favorevole in merito ai seguenti provvedimenti:

- inserimento a carico del SSN (in deroga alla legge 648/96) dell'uso *off label* dei seguenti medicinali per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2:**
 - cloroquina, idrossicloroquina: due antimalarici con dati preliminari di potenziale attività antivirale;
 - lopinavir/ritonavir e, in subordine a quest'ultimo, darunavir in combinazione con cobicistat o ritonavir: farmaci utilizzati per il trattamento dell'infezione da HIV.
- inserimento nella lista dei farmaci erogabili ai sensi della legge 648/96 (per tre mesi):**
 - interferon beta 1-a con l'indicazione "Trattamento di supporto dei pazienti affetti da Covid-19" nei soggetti non trattati con steroidi.

Sono in fase di valutazione altri protocolli sperimentali, sia indipendenti sia proposti da Aziende farmaceutiche, con ulteriori alternative terapeutiche che potrebbero rappresentare nuove opzioni

– **Tocilizumab.** Un anticorpo monoclonale attualmente autorizzato per il trattamento di differenti forme di artrite reumatoride e per il trattamento della sindrome da rilascio di citochine. L'accesso a questo farmaco potrà avvenire, per tutti i centri che ne fanno richiesta, tramite l'inserimento dei pazienti in un unico



programma nazionale che comprende uno studio di fase 2 non randomizzato per valutare l'efficacia e la sicurezza del farmaco in pazienti con criteri ben definiti e una raccolta dati prospettica/retrospettiva di tutti i casi trattati nell'attuale emergenza COVID-19.

- **Remdesivir** non è ancora approvato dalle autorità regolatorie per uso terapeutico e viene fornito per uso compassionevole - al di fuori degli studi clinici - per il trattamento in emergenza di singoli pazienti affetti da COVID-19 in gravi condizioni e senza valide alternative terapeutiche. Inoltre, l'Italia parteciperà ai 2 studi di fase 3 promossi da Gilead Sciences per valutare l'efficacia e la sicurezza della molecola sperimentale remdesivir negli adulti ricoverati con diagnosi di COVID-19.

Comunicazione AIFA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/RICERCA_ACCESSO_NUOVI_FARMACI_PER_COVID-19_17.03.2020.pdf/119e1c6e-e62e-2b3e-af22-cc5c1ec6cc59

#IoRestoaCasa - *Il presente numero di ^{new}Farmacovigilanza Flash è stato redatto a cura della dott.ssa MAZZEI Damiana, borsista di farmacovigilanza della ASL VC, con il metodo dello smart working.*

ASL VC
S.S. Risk Management
Responsabile dr. Germano Giordano
c.so M. Abbiate, 21
13100 VERCELLI

Telefono:
+39 0161 593120

Fax:
+39 0161 593501

Posta elettronica:
farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:
dott. Roberto Corgnati

Per le modalità di segnalazione, per scaricare i modelli e per le possibilità di trasmissione, visitate il nostro sito Web al seguente indirizzo:

<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>

Si incoraggia la segnalazione di tutte le sospette reazioni avverse a farmaci, inclusi i vaccini, i prodotti da banco, i rimedi erboristici ed i prodotti delle medicine alternative.

In modo particolare, si richiede la segnalazione di:

- tutte le sospette reazioni avverse ai farmaci di nuova immissione in commercio;
- tutte le sospette reazioni dovute ad interazione farmacologica;
- tutte le sospette reazioni che hanno causato morte o hanno messo in pericolo la vita del paziente, richiesto un ricovero ospedaliero o prolungato una degenza in ospedale, o che hanno determinato invalidità o comportato un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;
- errori terapeutici e near misses.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!



ASL VC



NEW

FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 4, No. 3, Aprile 2020.

RISK Management

Clorochina e idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti COVID-19.

Ad oggi non esiste farmaco in grado di trattare in modo sicuro ed efficace COVID-19. A chiarire questo importante concetto è stata niente meno che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), in un rapporto scientifico datato 31 marzo 2020⁽¹⁾.

Tuttavia, un certo numero di farmaci sono stati proposti come potenziali trattamenti sperimentali, molti dei quali sono attualmente o saranno testati in studi clinici.

In questa situazione di emergenza, in molti paesi, vengono somministrati ai pazienti COVID-19 farmaci non approvati per questa patologia, in condizioni off-label. Per "off-label" si intende l'impiego nella pratica clinica di farmaci al di fuori delle indicazioni terapeutiche autorizzate dagli enti regolatori che ne hanno approvato la commercializzazione. Tra questi farmaci vi sono la clorochina (CQ) e un suo analogo, chimicamente molto simile, che ne condivide il meccanismo di azione, l'idrossiclorochina (HCQ).

In questa situazione di emergenza, l'OMS avvisa che l'eventuale utilizzo "off-label" dovrà provenire da una scelta ponderata, effettuata caso per caso, al fine di evitare inutili creazioni di scorte e, di conseguenza, pericolose carenze che potrebbero essere gravi e mettere a rischio la garanzia di continuità terapeutica per coloro che risultano già in terapia, per le indicazioni ad oggi registrate.

HCQ è indicata in Italia per artrite reumatoide e lupus eritematoso, mentre CQ lo è anche per malaria e amebiasi extraintestinale. CQ e HCQ hanno dimostrato in vitro di possedere un effetto antivirale attraverso l'alterazione del pH endosomiale, che è determinante per la fusione virus-cellula. Tali farmaci, inoltre, interferiscono sulla glicosilazione dei recettori cellulari di SARS-COV-2. CQ e HCQ si distribuiscono in tutto il corpo incluso il polmone, dove sembrano concentrarsi. Da qui le ipotesi d'uso nel trattamento di COVID-19.

Dopo la chiara presa di posizione dell'OMS, sono stati molti i segnali di cautela rispetto all'uso del farmaco antimalarico considerato promettente nel COVID-19, dai Centers for Disease Control and Prevention di Atlanta (CDC) all'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) di Saint-Denis, alle porte di Parigi.

I CDC hanno rapidamente rimosso dal proprio sito una linea guida sull'uso di CQ e HCQ che affermava che il farmaco è "efficace", per sostituirla con una versione molto più blanda in cui si indica solo che è "oggetto di trial clinici"⁽²⁾. La versione originale, poi rimossa,

In questo numero.

Idrossiclorochina nei pazienti adulti COVID-19.	1
Attenti ai falsi medicinali via web.	2
Azitromicina nei pazienti adulti COVID-19.	2
AIFA: via libera allo studio "Solidarity".	2
Macrolidi in gravidanza e malformazioni.	3
Anticoagulanti orali diretti: nulla cambia.	3
Fosfomicina: restrizioni d'uso.	3
EBPM: possibile arma contro COVID-19?	4

riportava anche alcuni dosaggi possibili per la terapia, affermando che "esistono evidenze aneddotiche sull'efficacia".

L'ANSM, sulla scia dell'Haut Conseil de la santé publique⁽³⁾, ha avvisato che non vi è alcun "effetto statisticamente significativo" a favore di tale farmaco e ne ha considerato l'uso in via eccezionale e solo nell'ambito di una prescrizione e successiva dispensazione a pazienti ospedalizzati. L'Agenzia ne ha vietato l'uso sia per l'automedicazione, anche da parte di un medico, sia su prescrizione di un medico territoriale, per il trattamento di COVID-19 e ha istituito una sorveglianza rafforzata degli effetti avversi, in collaborazione con i centri regionali di farmacovigilanza⁽⁴⁾.

Anche l'European Medicines Agency (EMA) ha ricordato che è molto importante che i pazienti e gli operatori sanitari ricorrano a CQ e HCQ solo per gli usi autorizzati o nell'ambito di studi clinici o di programmi nazionali di utilizzo in emergenza per il trattamento di COVID-19⁽⁵⁾. Ad oggi, ci sono ancora molti dubbi e non si dispone di alcun dato certo, poiché i vari trial avviati su queste molecole sono in corso, compreso lo studio indipendente italiano "Hydro-Stop - somministrazione precoce di idrossiclorochina"⁽⁶⁾.

Particolare attenzione deve essere posta, comunque, al ristretto margine terapeutico che contraddistingue sia CQ sia HCQ e, da qui, al rischio di gravi reazioni avverse, tra cui prolungamento dell'intervallo QT, grave ipoglicemia, insufficienza epatica e renale.

A tale proposito, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha posto l'attenzione sulle informazioni di sicurezza e sulle principali interazioni farmacologiche. Si richiama l'attenzione, prima della prescrizione, ad una puntuale valutazione del paziente, in particolare nei casi di disturbi della conduzione cardiaca, di carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi o di presenza di altre terapie concomitanti, tra cui digossina, ipoglicemizzanti, antiaritmici, antidepressivi triciclici, antipsicotici, antiepilettici⁽⁷⁻⁸⁾.

(1) https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331640/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Off-label_use-2020.1-eng.pdf

(2) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>

(3) https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20200323_coronarscovreco_mthrap.pdf

(4) <https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Plaquenil-et-Kaleta-les-traitements-testes-pour-soigner-les-patients-COVID-19-ne-doivent-etre-utilises-qu-a-l-hopital-Point-d-information>

(5) https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2020.04.01_comunicazione_Ema_su_cloro_china_e_idrossiclorochina.pdf/ef9a36eb-bd73-5161-9fd7-369b967e3ab9

(6) https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/Hydro-Stop_Documenti.zip

(7) https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.03.31_NIL_clorochina_idrossiclorochina_GP_consolidata+COVID-19.pdf/c928750d-dcb2-f38a-41a1-1fb6af7a767

(8) https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/idrossiclorochina_02.04.2020.pdf/9b4cf710-44ec-3a8e-8493-649d96cfb106

Farmacovigilanza Flash è un bollettino che si occupa di sicurezza dei farmaci. È lo strumento utilizzato dall'Ufficio Farmacovigilanza della ASL VC per raggiungere gli operatori sanitari dell'azienda, con l'obiettivo di diffondere informazioni sui rischi correlati all'uso dei farmaci, comunicare i provvedimenti regolatori e promuovere la segnalazione delle sospette reazioni avverse.



COVID-19: attenzione ai falsi medicinali acquistati sul web.

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) esorta tutti i cittadini a non acquistare medicinali da siti web non autorizzati e da altri venditori che stanno facendo leva sui timori e sulle preoccupazioni legati alla pandemia in corso. Potrebbe trattarsi di medicinali falsificati.

Si ribadisce che al momento non esistono medicinali autorizzati per curare la malattia da COVID-19.

Per medicinali falsificati si intendono farmaci contraffatti che gli esercizi commerciali online spacciano per autentici o autorizzati. Possono contenere il principio attivo sbagliato oppure nessun principio attivo o ancora il principio attivo corretto, ma in quantità errate. Possono inoltre contenere sostanze molto dannose che non dovrebbero essere impiegate nei medicinali. L'assunzione di questi prodotti può causare gravi problemi di salute o peggiorare una condizione in corso.

Per proteggersi, occorre acquistare i medicinali solo da farmacie o rivenditori locali oppure da farmacie online registrate presso le autorità nazionali. In Italia, direttamente sul sito del Ministero della Salute, è possibile reperire un elenco delle farmacie online registrate dei paesi UE. Si ricorda che in Italia è possibile acquistare farmaci online solo dai venditori nazionali registrati presso il Ministero.

Tutte le farmacie online registrate presentano un logo comune che serve a confermare che si tratta di un sito registrato. Il logo è composto da un rettangolo a strisce orizzontali con una croce bianca posizionata sulla parte sinistra, vicino alla linea mediana.

Azitromicina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19.

Azitromicina è un antibiotico della famiglia dei macrolidi, autorizzato per il trattamento di infezioni delle alte e basse vie respiratorie, infezioni odontostomatologiche, infezioni della cute e dei tessuti molli, uretriti non gonococciche e ulcere molli.

Anche se il meccanismo d'azione non è ben noto, esistono prove che i macrolidi esercitano effetti benefici nei pazienti con malattie polmonari infiammatorie, oltre alla loro capacità di inibire la replicazione dei batteri patogeni. I macrolidi sono stati studiati in pazienti con gravi infezioni respiratorie virali, ma con risultati incoerenti - in alcuni studi risultavano efficaci sulla riduzione della mortalità mentre in altri non ne mostravano alcun impatto. Nel caso di COVID-19, l'unica evidenza attualmente disponibile riguarda i risultati preliminari di un recentissimo studio, su pazienti ricoverati affetti da COVID-19.

Si tratta di uno studio a braccio singolo dove i pazienti sono stati trattati con idrossiclorochina; ad alcuni di essi, per prevenire nuove infezioni batteriche, è stata aggiunta azitromicina. È stata osservata una percentuale più elevata di clearance virale nei pazienti che avevano assunto anche azitromicina rispetto a quelli trattati con la sola idrossiclorochina. In uno studio successivo, pazienti trattati con idrossiclorochina e azitromicina hanno riportato gravi effetti collaterali, tra cui prolungamento dell'intervallo QT.

La mancanza di dati efficaci e sicuri nei pazienti COVID-19 non consente di raccomandare l'utilizzo di azitromicina, da sola o associata ad altri farmaci (idrossiclorochina), al di fuori di eventuali sovrapposizioni batteriche.

Scheda informativa AIFA azitromicina:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/azitromicina_08.04.2020.pdf/951fa605-0bf9-3882-ae2f-15128feg7a1b.

Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)

Segnalare una sospetta ADR contribuisce a raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza d'uso dei farmaci. Usa www.vigifarmaco.it.

Acquistare i farmaci in sicurezza

- ✓ I medicinali falsificati possono provocare **gravi danni**
- ✓ Quando acquisti farmaci sul web rivolgiti solo a **venditori online registrati**
- ✓ Controlla che la farmacia/parafarmacia online riporti il **logo comune**
- ✓ Clicca sul logo e **verifica** che sia registrata nell'elenco di quelle autorizzate dal Ministero della Salute
- ✓ **Non esistono medicinali autorizzati per curare o prevenire la malattia da COVID-19.** Non acquistare medicinali online pubblicizzati per questo scopo! In caso di sintomi, consulta il tuo medico o segui le indicazioni fornite dalle autorità sanitarie

Nella parte sottostante è inserita la bandiera dello Stato membro dell'UE in cui è registrata la farmacia online.

Prima di acquistare un farmaco da un sito, è necessario verificare la presenza del logo e poi cliccarci. Si aprirà in tal modo la pagina del Ministero della Salute e si potrà accedere all'elenco di tutte le farmacie online legali. È importante assicurarsi che la farmacia online visitata sia presente in questo elenco prima di procedere con l'ordine. In caso contrario, è raccomandato non acquistare alcun medicinale da quel sito.

Comunicazione EMA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2020.03.24_com-EMA_COVID-19_attenzione_medicinali_falsificati_siti_web.pdf/7dag1f6f-f564-5295-3085-9e23c3827a23

AIFA autorizza lo studio "Solidarity" promosso dall'OMS.

Il 10 aprile scorso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato lo studio SOLIDARITY, un ampio studio clinico mondiale promosso dall'OMS, che valuterà quattro tra i farmaci che si sono rivelati più promettenti nella lotta al Covid-19.

Si tratta di uno studio randomizzato, di carattere internazionale, in cui si valuteranno differenti strategie terapeutiche tra cui antivirali (remdesivir e lopinavir/ritonavir da solo o in combinazione con interferone beta), cloroquina e idrossiclorochina, che coinvolgerà migliaia di pazienti affetti da COVID-19.

Lo studio ha un disegno adattativo, per cui sarà possibile modificare i bracci in studio in relazione alle evidenze che si renderanno via via disponibili. Sarà una commissione di esperti indipendenti a valutare, a intervalli prestabiliti, i risultati intermedi del trial, stabilendo se vi siano evidenze tali da decidere se continuare a utilizzare o meno un determinato trattamento.

In Italia il centro coordinatore è la Divisione di Malattie Infettive, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica dell'Università di Verona (Principal Investigator: Prof.ssa Evelina Tacconelli); al momento sono inclusi 32 centri clinici dislocati su tutto il territorio nazionale in modo da rendere quanto più omogenea ed equa la possibilità di accesso allo studio.

La possibilità di attivare in tempi rapidi studi di ampio respiro internazionale rappresentano un valore aggiunto e un'importante occasione per coniugare la garanzia di accesso alle terapie e la possibilità di ottenere evidenze scientifiche da RCT.

Sperimentazioni cliniche COVID-19:

<https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

Macrolidi in gravidanza e malformazioni fetali.

L'Agenzia Italiana del Farmaco, in passato, ha promosso una campagna di comunicazione sull'impiego dei farmaci in gravidanza. Si tratta di un progetto scientifico e sociale che mira alla diffusione di informazioni certificate e corrette sull'uso dei farmaci e ad orientare le scelte prescrittive all'insegna dell'appropriatezza.

La campagna è denominata "Farmaci in gravidanza" ed è nata dall'esigenza di AIFA di informare la popolazione e gli operatori sanitari sull'importanza di un uso corretto e appropriato dei farmaci in gravidanza.

Durante la gravidanza lo stato di salute della madre costituisce un requisito indispensabile per un regolare sviluppo del feto; con questa consapevolezza, si è data molta importanza allo studio delle conseguenze delle terapie farmacologiche durante la gravidanza.

Un recente studio ha evidenziato che l'assunzione di macrolidi in gravidanza aumenta il rischio di malformazioni fetali.

Il dato proviene da uno studio di coorte che ha confrontato i dati di 8.632 bambini nati da donne a cui era stato prescritto durante la gravidanza un antibiotico della classe dei macrolidi (eritromicina, claritromicina o

azitromicina) con quelli di 95.973 bambini le cui madri avevano assunto una penicillina.

L'assunzione di macrolidi durante il primo trimestre di gravidanza ha determinato un aumento del rischio di tutte le malformazioni rispetto alla penicillina (27,65 vs. 17,65 per 1000, adjusted risk ratio 1,55; 95% confidence interval 1,19-2,03) e nello specifico di malformazioni cardiovascolari (10,60 vs. 6,61 per 1000; ARR 1,62, IC₉₅ 1.05-2.51). La somministrazione in qualsiasi trimestre ha invece prodotto un aumento del rischio di malformazioni genitali (4,75 vs. 3,07 per 1000, ARR 1,58, IC₉₅ 1,14-2,19), principalmente ipospadia.

La somministrazione di eritromicina nel primo trimestre è stata associata ad un aumentato rischio di malformazioni maggiori (27,39 vs. 17,65 per 1000, ARR 1,50, IC₉₅ 1,13-1,99)

Questi risultati suggeriscono che i macrolidi andrebbero usati con cautela in gravidanza, prediligendo, ove possibile, altre classi di antimicrobici.

Approfondimento:
Fan H et al. BMJ 2020;368:m331. DOI:
10.1136/bmj.m331.



www.farmacovigilanza.gov.it

è il sito pensato da AIFA e dedicato ai farmaci in gravidanza e allattamento. Uno spazio pensato per le future e le neo-mamme e per tutti gli operatori sanitari che vogliono conoscere quali farmaci siano più indicati per il trattamento delle patologie comuni e croniche nel periodo della gestazione e del puerperio ...perché non curarsi mette a rischio la propria salute e quella del nascituro!

Nessuna modifica per gli anticoagulanti orali diretti.

È stato condotto uno studio retrospettivo, non interventistico, basato su banche dati europee, per valutare il rischio di emorragie importanti associate all'uso di anticoagulanti orali diretti (DOAC) rispetto agli antagonisti della vitamina K (VKA), in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.

Gli anticoagulanti orali diretti Eliquis® (apixaban), Pradaxa® (dabigatran etexilato) e Xarelto® (rivaroxaban) sono assunti per via orale per prevenire la coagulazione del sangue in diverse situazioni, anche nel caso di pazienti con fibrillazione atriale di tipo non valvolare. Sono inoltre utilizzati per la prevenzione e la cura della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare. Siccome questi farmaci impediscono la coagulazione, il sanguinamento può rappresentare un effetto collaterale indesiderato e rischioso.

Nel complesso, i dati confermano il quadro di rischio emorragico dei DOAC rispetto ai VKA già osservato nei trial clinici e descritto nelle informazioni sul prodotto (RCP) dei medicinali. Il rapporto beneficio/rischio rimane positivo per tutti e tre i DOAC analizzati nell'ambito delle indicazioni autorizzate. Risultati comparabili sono stati riscontrati in studi simili condotti in Canada e negli Stati Uniti.

È stato osservato un aumento del rischio di emorragia nei pazienti più anziani (>75 anni) trattati con i DOAC rispetto ai VKA. Ulteriori studi sono necessari per indagare questo aspetto e per determinare se ci sono differenze nel rischio dei singoli DOAC. Non vi sono dati sufficienti per raccomandare la modifica del dosaggio in questa popolazione.

Comunicazione EMA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/Comunicazione_EMA_uso+anticoagulanti_orali_diretti.pdf/d3e8d04f-f3bd-9c5d-c8fc-f34f88a8df3a.

Antibiotici a base di fosfomicina: restrizioni d'uso.

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA, ha condotto una revisione sull'utilizzo di medicinali a base di fosfomicina con l'obiettivo di stabilire l'importanza di questo farmaco nel trattamento delle infezioni e garantire un'appropriatezza prescrittiva.

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ora raccomanda di non somministrare i medicinali a base di fosfomicina per via orale nei bambini (età inferiore a 12 anni) e di non utilizzare le formulazioni intramuscolari, poiché i dati disponibili non sono sufficienti a confermare i benefici per i pazienti. Le relative specialità medicinali (fiale i.m. e granulato pediatrico) saranno sospese dal commercio.

La fosfomicina somministrata per via endovenosa deve essere utilizzata solo per il trattamento di alcune infezioni cardiache, polmonari, ematiche e cerebrali gravi o per quelle patologie che sono difficili da trattare, come le infezioni complicate dell'addome, delle vie urinarie o della pelle e dei tessuti molli.

Le formulazioni di fosfomicina per uso orale possono continuare ad essere utilizzate per il trattamento della cistite non complicata nelle donne e nelle adolescenti. Fosfomicina granulato (che contiene fosfomicina trometamolo) può continuare ad essere utilizzata anche negli uomini sottoposti a biopsia della prostata. L'EMA ha chiesto alle aziende di fornire ulteriori dati che giustificano l'uso continuato di medicinali per via orale contenenti fosfomicina trometamolo e fosfomicina calcica.

Comunicazione EMA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2020.03.27_Comunicazione_EMA_su_fosfomicina.pdf/dc617393-a9ea-3dd1-76dd-4080fc64b96.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

Eparine a basso peso molecolare: una possibile arma contro COVID-19?



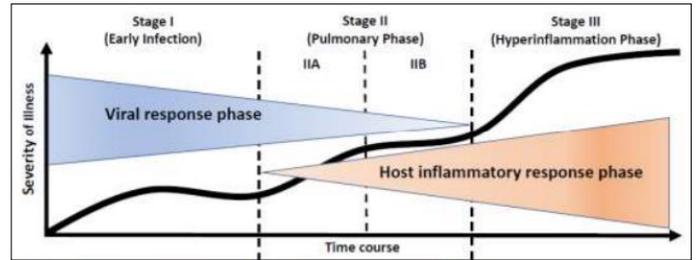
L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha reso disponibile una scheda per fare il punto sull'uso di eparine a basso peso molecolare (EBPM) nel trattamento di pazienti Covid-19, che riporta le prove di efficacia e sicurezza disponibili, fornendo ai clinici elementi utili a definire un rapporto benefici/rischi sul singolo paziente.

L'eparina, dal greco "ἥπαρ" (fegato), inizialmente estratta dal fegato di cane, è un glicosamminoglicano altamente solfato ed è ampiamente utilizzato come farmaco anticoagulante iniettabile.

In terapia non esiste un'unica eparina, ma diversi tipi classificati in base alla "grandezza" della molecola: principalmente, si parla di eparine standard, o non frazionate, ed eparine a basso peso molecolare, caratterizzate da una molecola più piccola. Le EBPM, ottenute per frazionamento dell'eparina, sono utilizzate nella profilassi del tromboembolismo venoso post chirurgico e del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta (es. insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso. Sono inoltre utilizzate nel trattamento della trombosi venosa profonda, dell'embolia polmonare e della sindrome coronarica acuta.

Nel complesso quadro clinico del paziente COVID-19 le EBPM si collocano: nella fase iniziale della malattia quando è presente una polmonite e si determina una ipomobilità del paziente con allettamento (a dose profilattica, allo scopo di prevenire il tromboembolismo venoso); nella fase più avanzata, in pazienti ricoverati, per contenere i fenomeni trombotici a partenza dal circolo polmonare come conseguenza dell'iperinfiammazione (a dosi terapeutiche).

Un'analisi retrospettiva su 415 casi consecutivi di polmonite grave in corso di COVID-19, ricoverati nell'ospedale di Wuhan, suggerisce che nei pazienti in cui si dimostra l'attivazione della coagulazione, la



To appear in: Hasan K. Siddiqi MD, MSCR, Mandeep R. Mehra MD, MSc, COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal, *Journal of Heart and Lung Transplantation* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>

somministrazione di EBPM per almeno 7 giorni potrebbe determinare un vantaggio in termini di sopravvivenza.

Estrapolando i dati dello studio, con tutti i limiti che lo caratterizzano, l'uso delle EBPM nei casi gravi di CoViD-19 (definiti per la presenza di almeno una delle seguenti caratteristiche: FR>30 respiri/min; SpO₂<93% a riposo; PaO₂/FiO₂<300 mmHg) potrebbe essere considerato nei pazienti che presentano livelli di D-dimero molto superiori alla norma (4-6 volte) e/o un punteggio dello score SIC>4. Inoltre, poiché tale indicazione si basa su evidenze molto preliminari, la stessa potrà essere considerata solo dopo un'attenta valutazione caso per caso.

Lo studio indica che nei pazienti che non mostrano pari livelli di attivazione della coagulazione la somministrazione di eparina non apporta benefici, ma potrebbe anche indurre un peggioramento. L'effetto negativo è particolarmente evidente nei pazienti che mostrano livelli di D-dimero nei limiti della norma.

Scheda Informativa AIFA eparine a basso peso molecolare:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Eparine_Basso_Peso_Molecolare_11.04.2020.pdf/e30686fb-3f5e-32c9-7c5c-951cc40872f7

#IoRestoaCasa - Il presente numero di *newFarmacovigilanza Flash* è stato redatto a cura della dott.ssa MAZZEI Damiana, borsista di farmacovigilanza della ASL VC, con il metodo dello smart working.

ASL VC
S.S. Risk Management
Responsabile dr. Germano Giordano
c.so M. Abbiate, 21
13100 VERCELLI

Telefono:
+39 0161 593120

Fax:
+39 0161 593501

Posta elettronica:
farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:
dott. Roberto Corgnati

Per le modalità di segnalazione, per scaricare i modelli e per le possibilità di trasmissione, visitate il nostro sito Web al seguente indirizzo:

<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>

Si incoraggia la segnalazione di tutte le sospette reazioni avverse a farmaci, inclusi i vaccini, i prodotti da banco, i rimedi erboristici ed i prodotti delle medicine alternative.

In modo particolare, si richiede la segnalazione di:

- tutte le sospette reazioni avverse ai farmaci di nuova immissione in commercio;
- tutte le sospette reazioni dovute ad interazione farmacologica;
- tutte le sospette reazioni che hanno causato morte o hanno messo in pericolo la vita del paziente, richiesto un ricovero ospedaliero o prolungato una degenza in ospedale, o che hanno determinato invalidità o comportato un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;
- errori terapeutici e near misses.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 4, No. 4, Speciale COVID.



Antipertensivi e FANS nella COVID-19: il contributo della S.I.F.

Sono state riportate in alcuni editoriali ipotesi contrastanti in merito ai potenziali benefici/rischi associati ai farmaci anti-ipertensivi che agiscono sul sistema renina-angiotensina, alla luce del coinvolgimento dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) come porta di ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule bersaglio a livello polmonare. È pertanto necessario fare chiarezza sul ruolo potenziale di tali farmaci ed in particolare sul presunto razionale di sostituire ACE-inibitori/sartani (antagonisti dei recettori dell'angiotensina II) con altri anti-ipertensivi o viceversa, al fine di prevenire inappropriati comportamenti prescrittivi in pazienti in terapia con tali farmaci, non supportati da consistenti dati clinici.

Così esordisce il Documento Informativo della Società Italiana di Farmacologia (SIF) "Uso di Ace-Inibitori/Sartani ed infezione da COVID-19" redatto a cura del Prof. Gianluca Trifirò e della Sezione di Farmacologia Clinica della SIF e del Gruppo di Lavoro Cardiovascolare e Metabolico della SIF ⁽¹⁾.

Ad oggi non esistono evidenze scientifiche, derivate da studi clinici, in alcuna indicazione d'uso approvata, che sostituire l'ACE-inibitore o il sartano con altro anti-ipertensivo (o viceversa) in pazienti ben controllati farmacologicamente sia associato ad effetto protettivo o negativo verso l'infezione da SARS-CoV-2 e specificamente alla prognosi della malattia ad esso correlata (COVID-19).

In attesa che nell'immediato futuro nuove evidenze scientifiche siano pubblicate il documento ritiene opportuno ricordare che eventuali switch tra differenti classi di anti-ipertensivi, che sono terapie efficaci e consolidate nella prevenzione e trattamento di malattie croniche quali ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, diabete e insufficienza renale, fatti allo stato attuale solo sulla base di ipotesi molecolari, verificate solo in vitro, espongono una popolazione di pazienti estremamente fragili ad un potenziale aumento di rischio di eventi avversi cardiovascolari quali ipertensione non controllata/ipotensione sintomatica e potenzialmente anche di aggravamento delle loro condizioni croniche.

Sullo stesso argomento, uno studio pubblicato su *Jama Cardiology* ⁽²⁾ suggerisce che i farmaci ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB o sartani) non siano associati alla gravità dell'infezione da SARS-CoV-2 o alla mortalità legata alla malattia.

Sono stati analizzati 1.178 pazienti ricoverati con infezioni da SARS-CoV-2 confermata dal 15 gennaio al 15 marzo 2020 con età mediana di 55,5 anni, di cui il 46,3% uomini. La mortalità complessiva in ospedale è stata dell'11,0%. Nel gruppo erano presenti 362 pazienti con ipertensione (30,7% del gruppo totale) e 115 (31,8%) di questi assumevano un ACE o un ARB. La mortalità ospedaliera nei pazienti con ipertensione è stata del 21,3%. Analizzando i casi con infezioni gravi rispetto a quelli con infezioni non gravi, si è visto che la percentuale di pazienti con ipertensione che hanno assunto ACE o

In questo numero.

COVID-19: ACE-inibitori e FANS.	1
Idrossiclorochina e aritmie secondo FDA.	2
Idrossiclorochina: il parere dell'EMA.	2
Idrossiclorochina e retinopatia.	2
COVID-19: rischio tromboembolico.	3
Nuova scheda AIFA su idrossiclorochina.	3
Nuova scheda AIFA su azitromicina.	3
Reazioni avverse: come segnalarle.	4

ARB non è stata diversa tra i due gruppi (32,9% rispetto a 30,7%). Non è emersa differenza neppure tra non sopravvissuti e sopravvissuti (27,3% rispetto a 33,0%). Risultati simili sono stati osservati quando sono stati analizzati separatamente i dati per i pazienti che assumono i due diversi tipi di farmaco.

Un altro documento dal titolo "Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) e aumento del rischio di complicanze in corso di patologie infettive: revisione della letteratura" ⁽³⁾ a cura della Sezione di Farmacologia Clinica della SIF affronta il problema dell'eventuale correlazione tra assunzione di ibuprofene e aumento del rischio di contrarre forme gravi di COVID-19.

Il Ministro della Salute francese ha raccomandato l'uso del paracetamolo per il trattamento della febbre in pazienti con sospetta malattia COVID-19, avvertendo che i FANS da banco possono peggiorare le condizioni cliniche dei pazienti affetti da COVID-19.

Il documento conclude che, ad oggi, non vi sono prove chiare a supporto di un peggioramento delle condizioni cliniche di pazienti affetti da COVID-19 e trattati con FANS. Nessuna Agenzia Regolatoria mondiale, ad eccezione fatta di quella francese, ha controindicato ad oggi l'uso di ibuprofene o altri FANS nel trattamento di sintomi influenzali. Tali farmaci vanno utilizzati in accordo alle indicazioni riportate in scheda tecnica e alla dose più bassa in grado di controllare i sintomi.

In attesa che il Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) dell'European Medicines Agency (EMA) concluda il referral su questo potenziale segnale, è importante, soprattutto per i pazienti sottoposti a trattamento cronico con ibuprofene o con altri FANS, non sospendere la terapia.

- (1) https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/covid_doc/link/6/Uno_di_ACE-inibitori_Sartani....pdf
- (2) <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2765049>
- (3) https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/covid_doc/link/4/Documento_FANS_Finale.pdf
- (4) <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/COVID-19-I-ANSM-prend-des-mesures-pour-favoriser-le-bon-usage-du-paracetamol>

Farmacovigilanza Flash è un bollettino che si occupa di sicurezza dei farmaci. È lo strumento utilizzato dall'Ufficio Farmacovigilanza della ASL VC per raggiungere gli operatori sanitari dell'azienda, con l'obiettivo di diffondere informazioni sui rischi correlati all'uso dei farmaci, comunicare i provvedimenti regolatori e promuovere la segnalazione delle sospette reazioni avverse.



Idrossiclorochina: stretto monitoraggio del paziente, secondo la FDA.

L'idrossiclorochina (HCQ) è stata originariamente approvata dalla Food and Drugs Administration (FDA) nell'aprile 1955. È stato uno dei primi potenziali agenti a mostrare la capacità di rallentare la SARS-CoV-2, il nuovo coronavirus, con studi condotti in laboratorio. Tali risultati, pur essendo un utile indizio scientifico, spesso non si traducono in efficacia nelle persone infette.

La FDA ha emesso una comunicazione in cui ribadisce la necessità di una stretta supervisione del paziente quando gli viene prescritta clorochina (CQ) o HCQ come misura terapeutica per il trattamento della COVID-19. L'agenzia comunica che sono pervenute segnalazioni di "gravi problemi del ritmo cardiaco potenzialmente letali" quando questi farmaci antimalarici sono stati usati per trattare o prevenire la COVID-19, un'indicazione per la quale i due principi attivi non sono approvati.

CQ e HCQ possono causare ritmi cardiaci anormali come prolungamento dell'intervallo QT e tachicardia ventricolare. Questi rischi possono aumentare quando detti medicinali vengono combinati con altri farmaci noti per prolungare l'intervallo QT, incluso l'antibiotico azitromicina, che viene utilizzata in alcuni pazienti COVID-19 senza l'autorizzazione della FDA per questa condizione. I pazienti che hanno anche altri problemi di salute come malattie cardiache e renali sono probabilmente a maggior rischio di eventi avversi cardiaci quando sottoposti a terapia con questi medicinali.

Per ridurre il rischio di questi eventi cardiaci potenzialmente letali,



Idrossiclorochina: interviene l'European Medicines Agency.

È noto che clorochina (CQ) e idrossiclorochina (HCQ) possono causare disturbi del ritmo cardiaco e questi possono essere aggravati se il trattamento è combinato con altri medicinali che hanno effetti simili sul cuore. Recenti studi hanno riportato gravi disturbi del ritmo cardiaco, in alcuni casi fatali, con CQ o HCQ, in particolare se assunti a dosaggi alti o in associazione con l'antibiotico azitromicina.

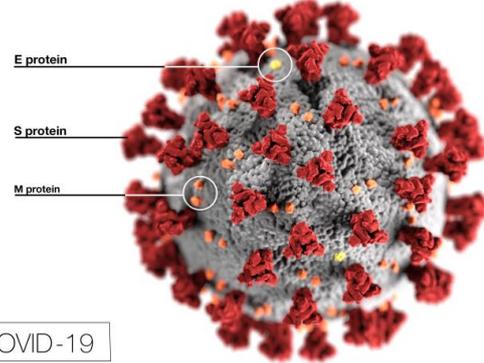
CQ e HCQ sono attualmente autorizzate per il trattamento della malaria e di alcune malattie autoimmuni. Oltre agli effetti indesiderati a carico del cuore, sono medicinali noti per causare potenziali problemi al fegato e ai reni, danni alle cellule nervose che possono portare a convulsioni e riduzione dei livelli di glucosio nel sangue.

Questi medicinali sono impiegati nel contesto della pandemia in corso per il trattamento di pazienti con COVID-19 e valutati in studi clinici in corso; alcuni di questi utilizzano dosaggi più elevati di quelli raccomandati per le indicazioni autorizzate. Considerato che possono verificarsi gravi effetti indesiderati anche con le dosi raccomandate, dosi più elevate possono aumentare il rischio di questi effetti indesiderati, inclusa un'anomala attività elettrica che influisce sul ritmo cardiaco (prolungamento del tratto QT).

Si raccomanda agli operatori sanitari di monitorare attentamente i pazienti con COVID-19 che ricevono CQ o HCQ e di tenere conto dei problemi cardiaci preesistenti; è necessario, inoltre, considerare attentamente la possibilità di insorgenza di effetti indesiderati, in particolare con i dosaggi più elevati e quando si associa il trattamento con altri medicinali.

Comunicazione EMA:

<https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Comunicazione+EMA+su+clorochina+e+idrossiclorochina.pdf/28bc224d-fa4b-78c1-f7df-8e57eb78c49b>



COVID-19



FDA avvisa il pubblico e gli operatori sanitari che CQ e HCQ, quando utilizzati per COVID-19 da soli o in combinazione con azitromicina, devono essere limitate alle sperimentazioni cliniche o per il trattamento di pazienti ricoverati in ospedale.

I pazienti che assumono CQ e HCQ per indicazioni approvate dalla FDA (malaria o condizioni autoimmuni) devono continuare ad assumere il farmaco come prescritto poiché i benefici superano i rischi, alle dosi raccomandate per queste condizioni.

Approfondimenti:

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>

<https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>



Idrossiclorochina e rischio di retinopatia.

Il rischio di retinopatia tossica irreversibile associato all'impiego di idrossiclorochina (HCQ) è maggiore di quanto si pensasse; il dato era già emerso ma considerato raro negli utilizzatori a breve termine e per le forme gravi di maculopatia. Non c'erano però dati disponibili sull'uso a lungo termine del farmaco.

Uno studio pubblicato nel 2014 su *Jama Ophthalmology*, ha valutato i fattori di rischio della tossicità retinica di HCQ e cercato di determinare i livelli di dosaggio che facilitano l'uso sicuro del farmaco. Si tratta di uno studio retrospettivo caso-controllo condotto su una banca dati sanitaria statunitense con 3,4 milioni di iscritti, che ha identificato 2361 pazienti trattati con HCQ continuativamente per almeno 5 anni, valutati con il test del campo visivo o la tomografia a coerenza ottica.

È emersa una prevalenza globale di assottigliamento della retina e danni ai fotorecettori o di perdita del campo visivo pari al 7,5% (circa tre volte superiore a quanto riportato in precedenza) che variava rispetto alla dose giornaliera (>5,0 mg/kg/die OR 5,67, IC_{95%} 4,14-7,79) e alla durata d'uso (>10 anni OR 3,22, IC_{95%} 2,20-4,70). Un dosaggio compreso tra 4,0 e 5,0 mg/kg/die si associava a un basso rischio dopo 10 anni di trattamento (<2%), che aumentava fino a quasi il 20% dopo 20 anni.

Tra i fattori di rischio di retinopatia sono emersi la presenza di nefropatia (OR 2,08, IC_{95%} 1,44-3,01) e di terapia concomitante con tamoxifene (OR 4,59, IC_{95%} 2,05-10,27).

Il dosaggio di HCQ da impiegare dovrebbe essere il più basso possibile e comunque inferiore ai 5 mg/kg die.

Approfondimento:

JAMA Ophthalmol. 2014;132(12):1453-60.

Curr Opin Rheumatol. 2018 May;30(3):249-55.

Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)

Segnalare una sospetta ADR contribuisce a raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza d'uso dei farmaci. Usa www.vigifarmaco.it

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

COVID-19: rischio tromboembolico.



Dati sempre più evidenti suggeriscono che l'infezione da Coronavirus può predisporre alla malattia trombotica arteriosa e venosa e che alcune delle terapie antivirali in esame possono avere interazioni con molti comuni farmaci antitrombotici.

L'argomento è stato affrontato da un'interessante revisione internazionale coordinata da Behnood Bickdeli, del Columbia University Irving Medical Center di New York, pubblicata recentemente sul Journal of American College of Cardiology, con l'obiettivo di sintetizzarne i dati disponibili.

La malattia da coronavirus 2019 può predisporre i pazienti alla malattia trombotica, sia venosa sia arteriosa, a causa di eccessiva infiammazione, attivazione piastrinica, disfunzione endoteliale e stasi.

Inoltre, molti pazienti in terapia antitrombotica per malattia trombotica possono sviluppare COVID-19; ciò può avere implicazioni per la scelta, il dosaggio e il monitoraggio di laboratorio della terapia antitrombotica.

Per quanto riguarda la prevenzione della tromboembolia venosa (TEV) in pazienti con COVID-19 durante il ricovero e ritorno a casa, nonché la gestione ideale dei pazienti con

COVID-19 positivi con diagnosi di TEV, l'eparina a basso peso molecolare (EBPM) è preferibile all'eparina non frazionata perché può essere somministrata sottocute e non richiede un monitoraggio frequente per garantirne l'efficacia.

Il lavoro fornisce anche un dettagliato elenco delle potenziali interazioni tra i farmaci antivirali attualmente in uso e gli anticoagulanti orali tra cui warfarin, l'inibitore diretto della trombina dabigatran e gli inibitori del fattore Xa apixaban, rivaroxaban, edoxaban e betrixaban

In particolare lopinavir/ritonavir è un inibitore della proteasi e inibisce il metabolismo del CYP3A4, enzima che gioca un ruolo importante nel metabolismo di clopidogrel e ticagrelor (prasugrel potrebbe essere somministrato con attenzione). Gli antagonisti della vitamina K e apixaban/betrixaban possono richiedere tutti un aggiustamento della dose, mentre edoxaban e rivaroxaban non dovrebbero essere somministrati in concomitanza con lopinavir / ritonavir.

Approfondimento:
Bickdeli B. et al. J Am Coll Cardiol. 2020 Apr 15. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031



Visto il rischio di carenza, risulta fondamentale il supporto degli operatori sanitari per la razionalizzazione dell'uso di idrossiclorochina, anche informando adeguatamente i pazienti sulla necessità di evitare inutili azioni di accaparramento che potrebbero aggravare la situazione.

Comunicazione AIFA:
<https://www.aifa.gov.it/-/covid-19-nuove-indicazioni-aifa-per-gestire-il-rischio-di-carenza-di-idrossiclorochina>

Idrossiclorochina: scheda AIFA aggiornata.



AIFA ha aggiornato la scheda relativa all'utilizzo di idrossiclorochina (HCQ) nella terapia dei pazienti affetti da COVID-19 inserendo le ultime evidenze presenti in letteratura - riportando chiaramente dati dei test di efficacia e sicurezza attualmente disponibili - e fornendo ai clinici elementi utili a orientare la prescrizione e a definire un rapporto fra i benefici e i rischi nel singolo paziente.

AIFA ponendo maggiore attenzione sui due trial controllati randomizzati (RCT) che coinvolgono gli antivirali e sui due studi retrospettivi che coinvolgono anche l'azitromicina, dichiara che i primi sono di scarsa qualità, presentando evidenti limiti intrinseci come la scarsa numerosità del campione, la mancanza delle condizioni di cecità, la mancanza di provata efficacia sul COVID-19 di numerosi farmaci utilizzati come standard di cura nei gruppi confrontati e la poca chiarezza nelle modalità di selezione dei partecipanti allo studio. In merito ai due studi retrospettivi basati sull'utilizzo di HCQ, da sola o in associazione con azitromicina, il primo studio risulta robusto e di dimensioni rilevanti, mentre nel secondo la numerosità è molto limitata e non consente di trarre conclusioni definitive, suggerendo l'esecuzione di ulteriori studi randomizzati metodologicamente adeguati.

Lo stato attuale delle conoscenze sconsiglia l'utilizzo ddi HCQ, in associazione con lopinavir/ritonavir o con azitromicina, al di fuori di studi clinici. Poiché l'uso terapeutico di HCQ è ormai entrato nella pratica clinica sulla base di evidenze incomplete, è auspicabile l'esecuzione di studi clinici randomizzati che ne valutino la reale efficacia e il vero rapporto beneficio/rischio.

Scheda Informativa AIFA:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/idrossiclorochina_29.04.2020.pdf/f386d6ea3-c79b-6437-f457-23d33df74256

Azitromicina: scheda AIFA aggiornata.



Ad oggi risulta indispensabile definire il rapporto rischio/beneficio dei farmaci utilizzati per il trattamento dei pazienti affetti da COVID-19, soprattutto in considerazione del fatto che non esiste una terapia che si è dimostrata efficace per trattare la COVID-19.

Sulla base di questa premessa, il 5 maggio 2020, AIFA ha pubblicato un aggiornamento sulla scheda di sicurezza dell'azitromicina, inserendo le informazioni provenienti da sei studi osservazionali retrospettivi sull'utilizzo in emergenza dell'HCQ, da sola o in associazione con azitromicina, dai quali sono emerse evidenze da non trascurare.

Ognuno di questi studi presenta una serie di limiti e caratteristiche diverse: uno è di dimensioni rilevanti e metodologicamente robusto, osserva una realtà sostanzialmente extraospedaliera, ma non comprende pazienti COVID; altri presentano una numerosità molto limitata, si riferiscono a setting ospedalieri diversi e osservano pazienti COVID; un altro è una raccolta di segnalazioni spontanee di eventi avversi e non comprende pazienti COVID. Pertanto, nessuno studio consente di trarre conclusioni definitive, da cui ne proviene l'urgente necessità di ulteriori studi randomizzati.

Nell'attesa, a fronte delle incertezze in termini di beneficio, si ritiene utile sottolineare il rischio potenziale di prolungamento dell'intervallo QT indotto dall'associazione HCQ e azitromicina e non si raccomanda l'utilizzo di azitromicina, da sola o associata ad altri farmaci, con particolare riferimento all'idrossiclorochina, al di fuori di eventuali sovrapposizioni batteriche.

Scheda Informativa AIFA:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/azitromicina_05.05.2020.pdf/272d910e-1f59-d69c-28f0-805f096ae4d3

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!



Reazioni avverse a farmaci: come segnalarle.

In questa situazione di emergenza, dove non esiste una terapia specifica per il trattamento della malattia COVID-19, ed i farmaci utilizzati non hanno una provata efficacia, gioca un ruolo fondamentale la raccolta delle segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADR). Come ben sappiamo, le segnalazioni di sospette ADR costituiscono un'importante fonte d'informazioni per le attività di farmacovigilanza, in quanto consentono di rilevare potenziali segnali di allarme relativi all'uso di tutti i farmaci disponibili sul territorio nazionale.

La Farmacovigilanza coinvolge a diversi livelli tutta la comunità: pazienti, medici prescrittori, operatori sanitari, aziende farmaceutiche, istituzioni ed accademia e la segnalazione può essere effettuata non solo dall'operatore sanitario ma anche dai cittadini.

Il 26 aprile con una nota informativa l'Agenzia europea per i Medicinali (EMA), ricorda ai pazienti confermati positivi al nuovo coronavirus (SARS-COV2) o con sospetta infezione di segnalare le sospette reazioni avverse che dovessero riscontrare a seguito dell'assunzione di qualsiasi medicinale.

EMA informa che è possibile segnalare le sospette reazioni avverse direttamente alla propria autorità nazionale competente o all'azienda farmaceutica produttrice dei medicinali seguendo le istruzioni presenti nel foglio illustrativo.

I pazienti possono effettuare una segnalazione anche al proprio medico, infermiere o farmacista, che a sua volta inoltrerà i dati all'Agenzia Regolatoria, attraverso il Responsabile Aziendale di Farmacovigilanza della propria ASL di riferimento.

La nota informativa, inoltre, ricorda le informazioni minime necessarie che devono essere riportate nella segnalazione:

- informazioni sulla persona che ha manifestato la reazione avversa (iniziali), inclusi età e sesso;

#IoRestoaCasa - *Il presente numero di ^{new}Farmacovigilanza Flash è stato redatto a cura della dott.ssa MAZZEI Damiana, borsista di farmacovigilanza della ASL VC, con il metodo dello smart working.*

ASL VC
S.S. Risk Management
Responsabile dr. Germano Giordano
c.so M. Abbiate, 21
13100 VERCELLI

Telefono:
+39 0161 593120

Fax:
+39 0161 593501

Posta elettronica:
farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:
dott. Roberto Corgnati

Per le modalità di segnalazione, per scaricare i modelli e per le possibilità di trasmissione, visitate il nostro sito Web al seguente indirizzo:

<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>



- se l'infezione da nuovo coronavirus è confermata tramite test o se si basa su sintomi clinici;
- una descrizione degli effetti indesiderati;
- il nome del medicinale sospettato di aver causato la reazione avversa (nome commerciale e principio attivo);
- la dose e la durata del trattamento con il medicinale;
- il numero di lotto del medicinale (presente sulla confezione);
- eventuali altri medicinali assunti contemporaneamente (compresi medicinali senza prescrizione medica, rimedi a base di erbe o contraccettivi);
- qualsiasi altra condizione di salute relativa alla persona che ha manifestato la reazione avversa.

Nel segnalare sospette reazioni avverse, i pazienti e gli operatori sanitari sono incoraggiati a fornire informazioni quanto più accurate

Comunicazione EMA:

<https://www.aifa.gov.it/-/segnalazione-di-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali-nei-pazienti-con-covid-19>.

Si incoraggia la segnalazione di tutte le sospette reazioni avverse a farmaci, inclusi i vaccini, i prodotti da banco, i rimedi erboristici ed i prodotti delle medicine alternative.

In modo particolare, si richiede la segnalazione di:

- tutte le sospette reazioni avverse ai farmaci di nuova immissione in commercio;
- tutte le sospette reazioni dovute ad interazione farmacologica;
- tutte le sospette reazioni che hanno causato morte o hanno messo in pericolo la vita del paziente, richiesto un ricovero ospedaliero o prolungato una degenza in ospedale, o che hanno determinato invalidità o comportato un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;
- errori terapeutici e near misses.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!



ASL VC



NEW

FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 4, No. 5, Maggio 2020.

RISK
Management

È allarme per le terapie cellulari non validate.

La possibilità di avere trattamenti innovativi sempre più specifici per i pazienti rappresenta un importante sviluppo nella ricerca e, soprattutto, nella clinica, aprendo, potenzialmente, nuovi scenari terapeutici. Questo avanzamento è approvato e supportato dalle Autorità Regolatorie dei Medicinali che non solo hanno il compito di garantire un'appropriate valutazione degli approcci, mediante il controllo della qualità, della sicurezza e dell'efficacia dei metodi, delle procedure e dei trattamenti, ma invitano anche a diffidare dai trattamenti non autorizzati.

Il Comitato per le Terapie Avanzate (CAT) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) consiglia ai pazienti e ai cittadini di non ricorrere a terapie cellulari non regolamentate, che potrebbero non essere sicure o efficaci. Ad allarmare EMA, i numerosi casi segnalati da persone, aziende e ospedali che promuovevano terapie cellulari non validate scientificamente quali cure per diverse patologie. Cancro, malattie cardiovascolari, autismo, paralisi cerebrale, distrofia muscolare e perdita della vista sono le patologie trattate; le terapie cellulari approvate sono però pochissime. I pazienti che ricorrono a terapie cellulari non validate scientificamente o non regolamentate hanno riportato effetti collaterali gravi, a volte fatali, tra cui: infezioni, reazioni immunitarie indesiderate, formazione di tumori, perdita della vista ed emorragie cerebrali.

Le terapie cellulari rientrano tra le cosiddette terapie avanzate, in grado di offrire nuove e innovative opportunità di trattamento. Nello specifico, utilizzano una preparazione di cellule o tessuti, del paziente stesso o di un donatore, che vengono manipolati in laboratorio, in modo che le caratteristiche siano modificate.

Oggi, rappresentano una speranza su cui si sta indagando anche per il trattamento della Covid-19. L'uso di sangue e di cellule per il trapianto è una pratica medica consolidata. Tuttavia, se le cellule non sono utilizzate per la stessa funzione essenziale nel paziente ricevente come nel donatore o se queste sono manipolate in modo

In questo numero

Allarme per le terapie cellulari non validate.	1
STOP alla cloroquina nella COVID-19!	1
Ciproterone acetato e rischio di meningioma.	2
Picato® e cancro della pelle: dati definitivi.	2
Sospesa definitivamente la ranitidina.	2
Lamotrigina-paracetamolo: associazione sicura?	3
Brivudina e fluoropirimidine: interazione fatale.	3
Ace-inibitori, sartani e COVID-19.	3
Leuprorelina ed errori terapeutici.	4

sostanziale, non si può parlare di trapianti e non è possibile supporre la sicurezza e i benefici. Per questo motivo, tali terapie sono regolamentate nell'UE come prodotti medicinali.

Il CAT sottolinea che, affinché i pazienti possano beneficiare della promessa delle terapie cellulari, sono essenziali studi clinici ben progettati per la sicurezza e i benefici di queste terapie. Tali studi sono necessari anche per tutelare l'incolumità, la dignità e i diritti dei pazienti. Studi clinici ben progettati permettono anche di informare i pazienti circa i benefici e i rischi potenziali dei trattamenti e possono essere utilizzati per sostenere l'autorizzazione nell'Unione Europea, generando così un beneficio per un numero maggiore di pazienti.

I pazienti o le loro famiglie, qualora stiano prendendo in considerazione il ricorso a terapie cellulari, devono rivolgersi ai professionisti sanitari per ottenere informazioni sui benefici e i rischi del trattamento e per conoscere l'autorità che le ha approvate.

EMA continuerà ad adoperarsi per contribuire allo sviluppo di nuove terapie avanzate, con l'obiettivo di aumentare l'accesso tempestivo a trattamenti potenzialmente in grado di cambiare la vita.

Comunicazione EMA

<https://www.aifa.gov.it/-/l-ema-mette-in-guardia-contro-l-uso-di-terapie-cellulari-non-validate-scientificamente>

STOP all'uso di idrossiclorochina nella COVID-19!

Nuove evidenze cliniche relative all'utilizzo di idrossiclorochina nei soggetti con infezione da SARS-CoV-2 indicano un aumento di rischio per reazioni avverse a fronte di benefici scarsi o assenti⁽¹⁾.

Per tale ragione, in attesa di ottenere prove più solide dagli studi clinici in corso in Italia e in altri paesi, AIFA sospende l'autorizzazione all'utilizzo di idrossiclorochina per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2, al di fuori degli studi clinici, sia in ambito ospedaliero sia in ambito domiciliare. Tale utilizzo viene conseguentemente escluso dalla rimborsabilità. L'Agenzia non ha mai autorizzato l'utilizzo di idrossiclorochina a scopo preventivo.

Lo stop è arrivato dopo la decisione di OMS di sospendere i trial in corso sull'uso del medicinale, manifestando preoccupazione per la sicurezza, dopo lo studio che ha evidenziato aumento di mortalità.

Non sussistono elementi concreti che possano modificare la valutazione del rapporto rischio/beneficio per le indicazioni già autorizzate. I pazienti con patologie reumatiche in trattamento con idrossiclorochina possono pertanto proseguire la terapia secondo le indicazioni del medico curante.

⁽¹⁾ Mehra M R et al. Lancet 2020; May, 22.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)

Farmacovigilanza Flash è un bollettino che si occupa di sicurezza dei farmaci. È lo strumento utilizzato dall'Ufficio Farmacovigilanza della ASL VC per raggiungere gli operatori sanitari dell'azienda, con l'obiettivo di diffondere informazioni sui rischi correlati all'uso dei farmaci, comunicare i provvedimenti regolatori e promuovere la segnalazione delle sospette reazioni avverse.



Ciproterone acetato e rischio di meningioma ad alte dosi.

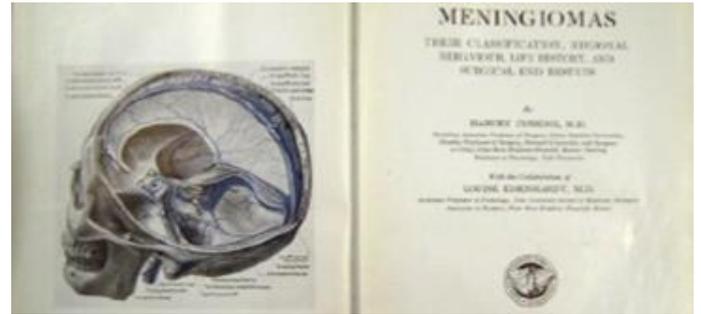
Le indicazioni terapeutiche di ciproterone acetato (CPA) in monoterapia negli uomini (50 mg, 100 mg e 300 mg/3 ml) comprendono il trattamento antiandrogeno nel carcinoma prostatico inoperabile e la riduzione delle deviazioni dell'istinto sessuale negli uomini (50 mg).

È stata segnalata la comparsa di meningiomi (singoli e multipli) in associazione con l'uso di CPA, prevalentemente a dosi pari o superiori a 25 mg/die. Il rischio di meningioma aumenta con l'aumento della dose cumulativa.

Il meningioma è un tumore raro che si sviluppa dalle meningi. I segni ed i sintomi clinici di meningioma possono essere aspecifici ed includere disturbi della vista, perdita dell'udito o ronzio alle orecchie, perdita dell'olfatto, mal di testa che peggiora con il passare del tempo, perdita di memoria, convulsioni o debolezza degli arti.

L'uso di CPA è controindicato nei pazienti con meningioma o con anamnesi di meningioma. I pazienti devono essere controllati relativamente al meningioma, secondo la normale pratica clinica; se ad un paziente in trattamento con CPA viene diagnosticato un meningioma, il trattamento deve essere interrotto in maniera definitiva.

Per l'indicazione di riduzione delle deviazioni dell'istinto sessuale, negli uomini, il CPA (50 mg - 100 mg - 300 mg/3 ml) può essere usato esclusivamente quando altri interventi sono considerati inadeguati.



Il CPA a basso dosaggio (1 e 2 mg) è registrato anche in associazione con etinilestradiolo (EE) e con estradiolo valerato (EV), indicati rispettivamente per il trattamento dell'acne e per la terapia ormonale sostitutiva e la prevenzione dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa. Non è stato identificato alcun nuovo problema di sicurezza riguardo al rischio di meningioma associato all'uso di medicinali a base di CPA/EE e CPA/EV a bassi dosaggi. Tuttavia, poiché il rischio di meningioma aumenta con l'aumentare delle dosi cumulative di CPA, i medicinali in combinazione a basso dosaggio sono ora controindicati nei pazienti con meningioma o con anamnesi di meningioma.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/NII_ciproterone.pdf/ec467b34-8a34-00c7-7407-6a1deaa8d629.



Picato e cancro della pelle: i rischi superano i benefici.

Da tempo l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) sta studiando i rischi connessi all'utilizzo di Picato® (ingenolo mebutato), un gel che viene usato per il trattamento della cheratosi attinica, una patologia della pelle. A revisione del farmaco completata, l'Agenzia conclude che il medicinale può aumentare il rischio di cancro della pelle e che i rischi connessi al suo utilizzo superano i benefici.

Dalla revisione, che ha analizzato i risultati di uno studio che confrontava Picato® con imiquimod (altro farmaco per la cheratosi attinica), è emerso che, dopo 3 anni, il 6,3% dei pazienti trattati con Picato® (15 pazienti su 240) ha sviluppato un cancro della pelle nella zona trattata - un carcinoma a cellule squamose - rispetto al 2% dei pazienti trattati con imiquimod (5 pazienti su 244).

In un'altra analisi aggregata di quattro studi clinici di 14 mesi che hanno coinvolto 1.234 pazienti, si è verificata una maggiore incidenza di tumori della pelle, tra cui carcinoma a cellule basali, malattia di Bowen e carcinoma a cellule squamose, con ingenolo disoxato rispetto al confronto con veicolo (7,7% vs. 2,9% dei pazienti, rispettivamente).

Pertanto, Picato®, non più autorizzato dall'UE e ritirato dal mercato, non è più un'opzione terapeutica per il trattamento della cheratosi attinica.

Gli operatori sanitari devono consigliare ai pazienti trattati con Picato® di prestare attenzione ad individuare qualsiasi lesione cutanea che possa svilupparsi e di rivolgersi prontamente al medico nel caso in cui ciò si verifici. Il tempo di comparsa può variare da settimane a mesi, a seconda del trattamento.

Comunicazione EMA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2020-04-30_IT_Picato.pdf/8875c277-b2bd-beea-73c6-1a3e8bee6685



Sospesa definitivamente l'auto-rizzazione di ranitidina.

È noto ormai da tempo il ritiro da parte delle autorità regolatorie di numerosi farmaci a base di ranitidina. Recentemente, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha raccomandato la sospensione dell'uso di tutti i medicinali a base di ranitidina nell'Unione Europea (UE) a causa della presenza di seppur bassi livelli di un'impurezza denominata N-nitrosodimetilammina (NDMA). La decisione del CHMP è avvenuta in via precauzionale, in quanto ci sono alcuni dubbi e incertezze legate alla tossicità della NDMA.

All'NDMA è associata la potenzialità di provocare il cancro, sulla base di studi condotti sugli animali. Pur essendo presente in alcuni alimenti e nelle forniture d'acqua, non è previsto che sia pericolosa se ingerita in quantità molto ridotte. Tuttavia, quantità di NDMA al di sopra dei livelli considerati accettabili sono state riscontrate in diversi medicinali a base di ranitidina e permangono incertezze sull'origine di tali impurezze.

Molti medicinali a base di ranitidina non sono disponibili nell'UE già da diversi mesi: ciò è dovuto al fatto che le autorità nazionali ne hanno bloccato i lotti per precauzione, mentre era in corso la revisione da parte di EMA, che ad oggi ne vieta la

commercializzazione.

Poiché sono disponibili farmaci alternativi utilizzati per ridurre i livelli di acido nello stomaco, i pazienti devono rivolgersi agli operatori sanitari per avere informazioni su quali altri medicinali possono assumere in alternativa.

Comunicazione EMA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2020-04-30_Ranitidina_EMA_communication_ITA.pdf/gfd5157b-6407-32ec-200e-a17c872e6e2e.

Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)

Segnalare una sospetta ADR contribuisce a raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza d'uso dei farmaci. Usa www.vigifarmaco.it.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

Lamotrigina-paracetamolo: associazione sicura?

Entrambi i farmaci mostrano buoni profili di tollerabilità e sicurezza nella pratica clinica. Tuttavia diversi studi hanno dimostrato che la loro associazione porta numerosi effetti collaterali.

Sia lamotrigina sia paracetamolo sono substrati della glucuronosil-transferasi (UGT); pertanto, se somministrati contemporaneamente, vi è competizione per l'enzima che si traduce in un aumento dell'esposizione di uno o di entrambi i farmaci. In realtà, si osserva una diminuzione della biodisponibilità di lamotrigina, con possibile riduzione del suo effetto, a causa della possibile induzione del suo metabolismo nel fegato.

Un trial clinico del 1990 condotto da Depot et al. ha rilevato che la somministrazione orale di dosi multiple di paracetamolo era in grado di ridurre l'area sotto la curva e la concentrazione basale di una singola dose di lamotrigina rispettivamente del 20% e del 25%. Il fenomeno è stato ulteriormente indagato nello studio condotto da Gastrup et al. che ha rilevato un aumento della clearance della lamotrigina di circa il 45% da parte del paracetamolo.

Solo in alcuni RCP del paracetamolo viene

descritta la possibilità che questo medicinale possa avere un possibile effetto induttivo sul metabolismo epatico della lamotrigina.

Nel FAERS (database statunitense che raccoglie tutte le segnalazioni degli eventi avversi pervenute alla FDA e quelle gravi provenienti da paesi extra-USA), sono stati valutati il numero e il tipo di reazioni avverse insorte in seguito alla co-somministrazione di paracetamolo e lamotrigina, in modo da avere maggiore chiarezza sul profilo di sicurezza di questi farmaci.

Nel periodo 2004-2018, sono state selezionate, in particolare, 37 segnalazioni in cui sia lamotrigina sia paracetamolo sono stati segnalati come farmaci sospetti. Di queste, 9 casi riportavano reazioni avverse che potevano essere ricondotte alla possibile interazione tra lamotrigina e paracetamolo. È stata eseguita la valutazione del nesso di causalità "evento avverso-interazione farmacologica" tramite l'applicazione dell'algoritmo DIPS (Drug Interaction Probability Scale): 7 dei 9 casi sono stati classificati come possibili e 2 come dubbi, poiché il tempo di inizio (time to onset) era troppo breve per consentire l'induzione metabolica postulata.

Brivudina e fluoropirimidine: interazione fatale.

Brivudina, attraverso il suo principale metabolita bromoviniluracile (BVU), esercita un'inibizione irreversibile della diidrossipirimidina deidrogenasi (DPD), un enzima che regola il metabolismo sia dei nucleosidi naturali (ad es.: timidina) sia dei farmaci a struttura pirimidinica, come fluorouracile, capecitabina, tegafur e flucitosina. Come conseguenza dell'inibizione dell'enzima, si verifica un'aumento dei livelli plasmatici delle fluoropirimidine, da cui un aumento della tossicità, potenzialmente fatale.

È necessario aspettare almeno 4 settimane dopo la fine del trattamento con brivudina prima di iniziare il trattamento con una fluoropirimidina. In molti casi, si sono verificati decessi quando questo periodo di attesa di 4 settimane non è stato rispettato (es. brivudina assunta nell'intervallo tra i cicli di fluorouracile).

Per ridurre il rischio, sono state adottate alcune misure di sicurezza:

- il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), il foglio illustrativo e l'etichettatura della confezione saranno modificati, per rafforzare l'importanza del rispetto dell'intervallo di 4 settimane tra il trattamento con brivudina ed una fluoropirimidina;
- nella confezione sarà inclusa una scheda di allerta che evidenzierà le informazioni essenziali per i pazienti e gli operatori sanitari, il paziente dovrà portarla con sé a qualsiasi visita medica e mostrarla al farmacista prima di ritirare altri farmaci, per almeno 4 settimane dopo la fine del trattamento;
- verrà fornita una checklist al medico prescrittore per supportarlo nel verificare l'idoneità del paziente a ricevere brivudina.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.05.12_NII_Brivudine.pdf/8861304e-e08e-1b27-56f4-d53e90e626dd.

Ace-inibitori e sartani: rischio di contrarre COVID-19.

Non ci sono prove che l'assunzione di ACE-inibitori o di sartani (ARB) abbia un effetto sul rischio di ammalarsi di COVID-19 o sulla gravità dell'infezione, secondo uno studio caso-controllo italiano pubblicato sul New England Journal of Medicine. Lo studio, basato sulla popolazione della Lombardia, ha abbinato 6.272 pazienti COVID-19 a 30.759 controlli in base a età, sesso e comune di residenza. L'età media era di 68 ± 13 anni (DS) e il 37% erano donne.

L'uso di ACE e ARB era più frequente tra i casi che tra i controlli, così come l'uso di altri farmaci (antiipertensivi e non). L'analisi statistica multivariata non ha però mostrato alcuna associazione tra l'uso di ACE o ARB e la COVID-19 tra i pazienti nel complesso (odds ratio aggiustato [OR_a] 0,95, IC_{95%} 0,86-1,05 per gli ARB e 0,96, IC_{95%} 0,87-1,07 per gli ACE) o tra i pazienti che hanno avuto un decorso grave o fatale della malattia (OR_a 0,83, IC_{95%} 0,63-1,10 per ARB e 0,91, IC_{95%} 0,69-1,21 per gli ACE). Nessuna associazione tra queste variabili è stata trovata in base al sesso.

Gli autori concludono che l'uso di ACE e ARB è stato più frequente tra i pazienti COVID-19 che tra i controlli a causa della loro maggiore prevalenza di malattie cardiovascolari. Si sono ammalati di COVID-19 pazienti con stato di salute già compromesso, in cui il maggior consumo di farmaci è un dato di fatto. Tuttavia, non vi sono prove che ACE-inibitori o ARB influenzino il rischio di COVID-19.

Un recente editoriale sulla stessa rivista invita i medici a sorvegliare sui possibili errori cognitivi cui li espone la massiccia esposizione a informazioni in arrivo da fonti di varia affidabilità.

Approfondimento:

Mancia D et al. NEJM 2020, May 1. DOI:10.1056/NEJMoa2006923.

Zagury-Orly I, Schwartzstein RM. NEJM 2020, May 25. DOI: 10.1056/NEJMp2009405.

In conclusione, è evidente nella pratica clinica l'interazione farmacologica tra i due farmaci, ma è importante ricordare che questi database hanno alcuni limiti intrinseci, tra cui la sotto-segnalazione e la mancanza del giudizio del segnalatore. Pertanto, queste informazioni andrebbero ulteriormente indagate per avere maggiori informazioni farmacologiche e farmacocinetiche di entrambi i farmaci.

Approfondimento:

<https://www.farmacovigilanza.eu/content/lamotrigina-paracetamolo-associazione-sicura>.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

Medicinali contenenti leuprorelina ed errori terapeutici.

Gli errori terapeutici rappresentano un grosso problema sia per il paziente sia per il Servizio Sanitario.

Si tratta di eventi negativi prevenibili, causati da un errore umano, che possono essere commessi sia dagli operatori sanitari sia dal paziente stesso. Esistono diversi tipi di errori terapeutici: di prescrizione, di trascrizione, di preparazione e di somministrazione di un farmaco.

Il Comitato per la valutazione del rischio in farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) di European Medicines Agency (EMA) raccomanda misure per evitare errori di manipolazione nella preparazione e somministrazione di medicinali contenenti leuprorelina a rilascio prolungato. I medicinali a base di leuprorelina sono disponibili anche come iniezioni giornaliere, ma di queste non sono stati segnalati errori di manipolazione.

Questi errori di manipolazione hanno causato in alcuni pazienti l'assunzione di quantità insufficienti di medicinale. Gli errori riportati includevano un uso errato dell'ago e della siringa, che hanno provocato la perdita del medicinale dalla siringa e la mancata somministrazione della giusta quantità di leuprorelina.

Pertanto, il PRAC ha formulato una serie di raccomandazioni:

- solo gli operatori sanitari che hanno familiarità con i passaggi necessari alla preparazione e ricostituzione dei medicinali contenenti leuprorelina a rilascio prolungato devono somministrare il medicinale ai pazienti, i pazienti non devono preparare o iniettarsi questi medicinali da soli;
- per Eligard®, usato per il trattamento del carcinoma prostatico avanzato ormone-dipendente, nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verranno incluse delle avvertenze per informare gli operatori sanitari sui casi di errori di manipolazione e per ricordare loro di seguire rigorosamente le



istruzioni per la preparazione e la somministrazione del medicinale. In caso di sospetto o riconosciuto errore di manipolazione del medicinale. I pazienti devono essere monitorati in modo appropriato;

- alla ditta che commercializza Eligard® è stato richiesto di modificare il dispositivo per ridurre l'elevato numero di fasi di preparazione (la modifica richiederà circa 18 mesi);
- le istruzioni per la manipolazione di Lutrate® Depot saranno revisionate per renderle più facili da seguire e il confezionamento verrà modificato per facilitare l'accesso a queste istruzioni.

Una Nota Informativa Importante diretta agli operatori sanitari (NII) verrà inviata a tutti coloro che prescrivono, distribuiscono o somministrano il medicinale.

Comunicazione AIFA:

https://www.aifa.gov.it/documents/2014/2/847374/2020.05.15_com-EMA_Leuprorelina_IT.pdf/ce81e381-8f35-b13b-cb8f-540aeef80501

#IoRestoaCasa - *Il presente numero di ^{new}Farmacovigilanza Flash è stato redatto a cura della dott.ssa MAZZEI Damiana, borsista di farmacovigilanza della ASL VC, con il metodo dello smart working.*

ASL VC
S.S. Risk Management
Responsabile dr. Germano Giordano
c.so M. Abbiate, 21
13100 VERCELLI

Telefono:
+39 0161 593120

Fax:
+39 0161 593501

Posta elettronica:
farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:
dott. Roberto Corgnati

Per le modalità di segnalazione, per scaricare i modelli e per le possibilità di trasmissione, visitate il nostro sito Web al seguente indirizzo:

<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>

Si incoraggia la segnalazione di tutte le sospette reazioni avverse a farmaci, inclusi i vaccini, i prodotti da banco, i rimedi erboristici ed i prodotti delle medicine alternative.

In modo particolare, si richiede la segnalazione di:

- tutte le sospette reazioni avverse ai farmaci di nuova immissione in commercio;
- tutte le sospette reazioni dovute ad interazione farmacologica;
- tutte le sospette reazioni che hanno causato morte o hanno messo in pericolo la vita del paziente, richiesto un ricovero ospedaliero o prolungato una degenza in ospedale, o che hanno determinato invalidità o comportato un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;
- errori terapeutici e near misses.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!



ASL VC



NEW

FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 4, No. 6, Giugno 2020.

RISK Management

Medicinali oppioidi: nuove azioni di sicurezza.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) richiama l'attenzione degli operatori sanitari sulle indicazioni terapeutiche autorizzate dei medicinali oppioidi, con particolare riferimento a quelli contenenti fentanile e tramadolo. L'obiettivo è quello di veicolare un messaggio corretto che richiami le indicazioni appropriate senza rischiare di penalizzare l'utilizzo degli oppioidi nella terapia del dolore.

A seguito di un approfondimento sull'uso e sul rischio di abuso e dipendenza dei medicinali oppioidi, sono state analizzate le segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) per tali medicinali. In particolare per i medicinali contenenti fentanile e tramadolo è stato spesso rilevato l'utilizzo per periodi prolungati ed è stato osservato un cospicuo numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse conseguenti all'uso per indicazioni terapeutiche non autorizzate, quali il trattamento di stati dolorosi di lievi entità come emicrania, cefalea, nevralgia, dismenorrea, emorroidi, mal di denti, etc..

Si ricorda che l'utilizzo dei farmaci oppioidi nel dolore moderato e grave, quando effettuato in conformità alle condizioni di autorizzazione di tali medicinali, costituisce uno strumento terapeutico sicuro ed efficace per la terapia antalgica ed il loro mancato utilizzo può causare ai pazienti sofferenze che potrebbero essere evitate.

Inoltre, a seguito di una disposizione AIFA, è stata introdotta la limitazione della durata massima di terapia a 30 giorni per le prescrizioni dei medicinali contenenti il principio attivo tramadolo, da solo e in associazione.

Tramadolo è indicato solo per il trattamento del dolore da moderato a grave, come pur in dolori indotti da interventi diagnostici e chirurgici.

Fentanile è indicato per la gestione del dolore cronico grave che richiede la somministrazione continua a lungo termine di oppioidi ovvero per il trattamento del dolore episodico intenso in pazienti già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore cronico da cancro (ad esclusione della soluzione iniettabile).

Entrambi questi medicinali non devono essere prescritti per il trattamento di stati dolorosi di lieve entità.

Per quanto riguarda tutti i medicinali oppioidi, è particolarmente importante che i medicinali di questa classe terapeutica siano utilizzati per il minor tempo possibile per limitare il rischio di dipendenza; il dosaggio deve essere ridotto gradualmente prima di interrompere il trattamento, per evitare problemi di sindrome da astinenza.

Si raccomanda ai medici prescrittori di: tenere in monitoraggio i

In questo numero

Medicinali oppioidi: azioni di sicurezza.	1
Fluorochinoloni: un documento e una guida.	2
Montelukast: effetti neuropsichiatrici.	2
Anticoagulanti orali diretti e sanguinamento.	2
Tocilizumab bocciato nel COVID-19.	3
TKI e sicurezza cardiovascolare.	3
FDA indaga la sicurezza dei filtri solari.	3
Integratori alimentari o farmaci?	4

pazienti ai quali tali medicinali sono prescritti; accertarsi che i pazienti comprendano come e quando assumere il trattamento e pianificare insieme a loro la durata più breve possibile dello stesso. A tal riguardo, tutti i pazienti che ricevono la prescrizione di un medicinale oppioide devono essere istruiti sull'uso appropriato e sui rischi di abuso e dipendenza.

Agli operatori sanitari si raccomanda, inoltre, di assicurarsi che i pazienti comprendano l'importanza di:

- conservare questi medicinali in un luogo sicuro, sia dentro che fuori casa per proteggerli dal furto, poiché potrebbero essere un obiettivo per le persone che abusano di medicinali;
- non somministrare mai i medicinali oppioidi a nessun altro che non sia il destinatario della prescrizione, anche se sembra avere gli stessi sintomi;
- riferire al proprio medico tutti i problemi di salute fisica e mentale, in particolare quelli relativi ad abusi, pregressi o in atto, di droghe o alcool, come anche di eventuali problemi personali o familiari di dipendenza;
- non assumere questi medicinali per il trattamento di stati dolorosi diversi da quelli per i quali sono stati prescritti.

Inoltre, secondo un parere della Commissione Tecnico Scientifica di AIFA, i medicinali contenenti un oppioide devono riportare in etichetta le informazioni sulla tipologia di principio attivo in considerazione del fatto che alcuni pazienti potrebbero non essere consapevoli del contenuto del medicinale, soprattutto se esso ha un nome di fantasia. È stato anche ritenuto opportuno inserire un'avvertenza specifica sul possibile rischio di dipendenza.

Pertanto, tutti i medicinali dispensabili al pubblico che contengono un oppioide, in qualsiasi forma farmaceutica, dovranno includere sull'etichetta esterna in modo ben visibile, le seguenti informazioni, racchiuse in un rettangolo dal bordo di colore rosso: "Contiene OPPIOIDE. Può dare dipendenza".

Comunicazione di sicurezza AIFA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847370/Comunicazione_AIFA_Fentanil-Tramadolo.pdf/bc064262-e602-3a91-a16e-1eae65b62e5.

Farmacovigilanza Flash è un bollettino che si occupa di sicurezza dei farmaci. È lo strumento utilizzato dall'Ufficio Farmacovigilanza della ASL VC per raggiungere gli operatori sanitari dell'azienda, con l'obiettivo di diffondere informazioni sui rischi correlati all'uso dei farmaci, comunicare i provvedimenti regolatori e promuovere la segnalazione delle sospette reazioni avverse.



Antibiotici fluorochinolonici: un documento informativo e una guida.

Una revisione dei dati di sicurezza, condotta a livello europeo, ha esaminato le più recenti informazioni sull'uso degli antibiotici fluorochinolonici e valutato che il rapporto tra i benefici attesi e i potenziali rischi di questi medicinali rimane positivo soltanto per le infezioni gravi, che non si risolvono facendo ricorso ad antibiotici di altre classi (cfr. *newFarmacovigilanza Flash* vol. 2, n. 9, Nov 2018).

La revisione ha identificato segnalazioni, riportate con una frequenza molto rara, di effetti collaterali gravi e di lunga durata su tendini, muscoli, articolazioni e nervi in un numero molto limitato di pazienti che avevano assunto fluorochinolonici.

Di conseguenza, sono state limitate le indicazioni e introdotte nuove avvertenze e precauzioni d'uso per questi medicinali.

Per chiarire e ribadire le decisioni assunte a livello europeo e promuovere una corretta informazione sulla prescrizione e l'uso dei fluorochinolonici, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha realizzato una guida per gli operatori sanitari, in cui sono riportate le indicazioni raccomandate cui bisogna attenersi per garantire l'appropriatezza prescrittiva e limitare l'insorgenza di effetti indesiderati.

Questa classe di antibiotici non deve essere prescritta in tutte le indicazioni per le quali i principi attivi non sono più raccomandati.

AIFA ha inoltre realizzato un documento informativo rivolto ai pazienti, con avvertenze e consigli utili, per aiutare gli operatori sanitari a discutere le misure e le azioni da adottare.



Montelukast e rischio di effetti neuropsichiatrici.

AIFA evidenzia il rischio, seppur raro, di insorgenza di effetti indesiderati di tipo neuropsichiatrico in seguito all'uso di medicinali a base di montelukast. Questi effetti avversi scompaiono generalmente dopo la sospensione del trattamento; ciò nonostante, sono stati riportati dei casi nei quali gli effetti neuropsichiatrici osservati non sono stati prontamente collegati all'uso di montelukast, con conseguente ritardo nella rivalutazione della prosecuzione o meno del trattamento.

La possibilità che durante il trattamento con montelukast possano verificarsi eventi neuropsichiatrici, anche se rara, deve essere chiaramente comunicata ai pazienti e/o ai genitori/caregiver. Questi ultimi devono essere istruiti sulla necessità di informare prontamente il proprio medico o il medico della persona che si sta assistendo in caso di:

- cambiamenti nel comportamento e nell'umore, compresi alterazione dell'attività onirica inclusi incubi, insonnia, sonnambulismo, ansia, agitazione comprendente comportamento aggressivo o ostilità, depressione, iperattività psicomotoria (comprendente irritabilità, irrequietezza, tremore);
- meno frequentemente: alterazione dell'attenzione, compromissione della memoria, tic, allucinazioni, disorientamento, pensieri e comportamento suicida, sintomi ossessivo-compulsivi e disfemia.

In caso si verificano tali disturbi, i medici prescrittori devono valutare attentamente i rischi e i benefici relativi al proseguimento del trattamento con montelukast.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.07.01_NII_su_montelukast.pdf/aff11236-47co-1282-aaga-ec17ffag7193.

ANTIBIOTICI FLUOROCHINOLONICI avvertenze importanti

COSA SONO E A COSA SERVONO I FLUOROCHINOLONICI?
Sono una classe di antibiotici molto utili per il trattamento di alcune infezioni batteriche, anche molto gravi (come ad esempio alcuni tipi di polmonite, meningite, encefalite, ecc.), per cui altre terapie farmacologiche non sono sufficientemente efficaci. Per questa ragione il medico può avvertelo prescritto.

COME FACCIO A SAPERE SE L'ANTIBIOTICO CHE MI È STATO PRESCRITTO APPARTIENE AI FLUOROCHINOLONICI?
Puoi riconoscerlo dal principio attivo riportato accanto al nome commerciale del farmaco. È un fluorochinolone se appartiene a questo elenco: ciprofloxacina, levofloxacina

IMPORTANTE

Interrompi l'assunzione dell'antibiotico fluorochinolone e contatta immediatamente il medico se manifesti i seguenti segni di un effetto indesiderato:

- Dolore o gonfiore ai tendini (spesso il tendine interessato è quello della caviglia o del polpaccio). Se ciò accade, metti a riposo l'arto dolorante fino a quando non avrai consultato il medico.
- Dolore o gonfiore alle articolazioni di spalla, braccia o gambe.
- Dolori o sensazioni anomali (come formicolio, solletico, intorpidimento o bruciore), debolezza, specialmente nelle gambe o nelle braccia, o difficoltà nel camminare.
- Stanchezza grave e debilitante, umore depresso, ansia, perdita di memoria o gravi disturbi del sonno.
- Cambiamenti nella visione, nel gusto, nell'olfatto o nell'udito.

Informa il medico se questi effetti indesiderati si sono presentati durante o subito dopo l'assunzione di un fluorochinolone. Problemi ai tendini o ai muscoli o sensazione di malessere possono essere anche causati da eventi non collegati all'assunzione.

Si ricorda agli operatori sanitari la necessità di informare i pazienti sulla necessità di interrompere il trattamento ai primi segni di reazione avversa grave (tendinite e rottura del tendine, dolore muscolare, debolezza muscolare, dolore articolare, gonfiore articolare, neuropatia periferica ed effetti a carico del sistema nervoso centrale) e di consultare il proprio medico per ulteriori consigli.

Guida per gli operatori sanitari:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847366/allegato-2_guida_per_operatori_sanitari_22.06.2020.pdf/24625c9b-fd28-8bc2-a94d-91a465770541.

Documento informativo rivolto ai pazienti:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847366/allegato-1_opuscolo_per_pazienti_22.06.2020.pdf/b59a9e79-e677-dd9c-dd34-a8693b49294f



Anticoagulanti orali diretti (DOAC) e sanguinamento.

Gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC) sono approvati per una varietà di usi legati all'anticoagulazione. Il loro uso aumenta il rischio di sanguinamento e può causare sanguinamenti gravi, potenzialmente fatali. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) continua a ricevere segnalazioni di sanguinamenti, spesso letali o fatali, in associazione con DOAC nei pazienti nel Regno Unito. In molti casi segnalati, i pazienti hanno fattori di rischio per eventi emorragici.

Per questo motivo, i DOAC devono essere usati con cautela nei pazienti ad aumentato rischio di sanguinamento come gli anziani e i pazienti con basso peso corporeo o insufficienza renale.

Sebbene il monitoraggio di routine non sia necessario per i DOAC come per gli antagonisti della vitamina K, i pazienti (in particolare quelli con un aumentato rischio) devono essere informati del rischio di sanguinamento ed essere regolarmente monitorati per rilevare segni di sanguinamento o anemia. Il sanguinamento può verificarsi in qualsiasi sito durante il trattamento con DOAC. Il trattamento con DOAC deve essere interrotto in caso di sanguinamento grave.

I DOAC interagiscono con una serie di medicinali, alcuni dei quali aumentano il rischio di sanguinamento; potenti inibitori della glicoproteina P o del CYP3A4 (o di entrambi) aumentano i livelli circolanti di DOAC, pertanto richiedono particolare attenzione.

L'esposizione è aumentata anche nei pazienti con insufficienza renale; è quindi importante che i pazienti ricevano una dose appropriata a seconda della loro funzionalità renale.

MHRA Drug Safety Update. Volume 13, Issue 11.

<http://www.elmmb.nhs.uk/elmmb-information/mhra-drug-safety-updates/?assetdetco2b482b-69a7-4802-8648-32dca0f9155c=21405>.

Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)

Segnalare una sospetta ADR contribuisce a raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza d'uso dei farmaci. Usa www.vigifarmaco.it.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

COVID-19: studio randomizzato italiano, nessun beneficio dal tocilizumab.

Si è concluso anticipatamente, dopo l'arruolamento di 126 pazienti (un terzo della casistica prevista) lo studio randomizzato per valutare l'efficacia del tocilizumab, somministrato in fase precoce, nei confronti della terapia standard in pazienti affetti da polmonite da Covid-19 di recente insorgenza che richiedevano assistenza ospedaliera, ma non procedure di ventilazione meccanica invasiva o semi-invasiva.

Lo studio è stato promosso dall'Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia ed è stato condotto con la collaborazione di 24 centri.

Si tratta del primo studio randomizzato concluso a livello internazionale su tocilizumab, interamente realizzato in Italia.

Lo studio non ha mostrato alcun beneficio nei pazienti trattati né in termini di aggravamento (ingresso in terapia intensiva) né per quanto riguarda la sopravvivenza. In questa popolazione di pazienti, in una fase meno avanzata di malattia, lo studio può considerarsi importante e conclusivo, mentre in pazienti di maggiore gravità si attendono i risultati di altri studi tuttora in corso.

Dei 126 pazienti randomizzati, tre sono stati esclusi dalle analisi perché hanno ritirato il

consenso. L'analisi dei 123 pazienti rimanenti ha evidenziato una percentuale simile di aggravamenti nelle prime due settimane nei pazienti randomizzati a ricevere tocilizumab e nei pazienti randomizzati a ricevere la terapia standard (28,3% vs. 27,0%). Nessuna differenza significativa è stata osservata nel numero totale di accessi alla Terapia Intensiva (10,0% vs. 7,9%) e nella mortalità a 30 giorni (3,3% vs. 3,2%).

Nell'ambito del trattamento dei pazienti con Covid-19, il tocilizumab si deve considerare quindi come un farmaco sperimentale, il cui uso deve essere limitato esclusivamente nell'ambito di studi clinici randomizzati.

Al di là dei risultati, si legge nell'executive summary, lo studio è stato un successo perché, pur nell'assenza di finanziamenti specifici, ha saputo coalizzare ricercatori provenienti da numerose e prestigiose istituzioni italiane; questo dimostra che in Italia è possibile realizzare una ricerca di qualità grazie soprattutto alla qualità dei professionisti e dei ricercatori.

Approfondimento:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/studio_RE_Toci_17.06.2020.pdf/c32ed144-ce26-d673-6e4d-11d5d0d84836.



Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha raccomandato l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) subordinata a condizioni per Veklury® (remdesivir), per il trattamento del COVID-19 negli adulti e negli adolescenti a partire da 12 anni di età affetti da polmonite e che necessitano di ossigeno supplementare.

Remdesivir è il primo medicinale per COVID-19 per cui è stata raccomandata l'AIC nell'UE. I dati su remdesivir sono stati esaminati nell'ambito di una tempistica eccezionalmente breve grazie alla revisione ciclica, una procedura attivata dall'EMA nel caso di situazioni di emergenza sanitaria pubblica

Inibitori delle tirosin chinasi e sicurezza cardiovascolare.



Un'analisi del FAERS (FDA Adverse Event Reporting System Database), ha rilevato che gli inibitori delle tirosin chinasi (TKI), utilizzati nel trattamento della leucemia mieloide cronica - bosutinib, dasatinib, imatinib, nilotinib e ponatinib - si associano a un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari rispetto ad altri farmaci oncologici.

Tra gli eventi avversi riscontrati: scompenso cardiaco (reporting odds ratio aggiustato [ROR_a] 2,4; IC_{95%} 2,2-2,6), cardiopatia ischemica (ROR_a 3,8; IC_{95%} 3,6-4,1), aritmie (ROR_a 1,7; IC_{95%} 1,4-2,1), torsione di punta (ROR_a 6,6; IC_{95%} 5,6-7,8), ipertensione (ROR_a 1,2; IC_{95%} 1,0-1,4) e ipertensione polmonare (ROR_a 3,9; IC_{95%} 3,2-4,7).

Nello specifico, durante l'analisi, tutti i TKI analizzati erano correlati a un aumento del rischio di scompenso cardiaco, a eccezione di imatinib. Ponatinib era associato a un aumento statisticamente significativo del rischio di ipertensione e cardiopatia ischemica; dasatinib di torsione di punta e ipertensione polmonare; bosutinib di cardiopatia ischemica e imatinib di ipertensione polmonare. Un'attenzione particolare va riservata a nilotinib, che sembra essere responsabile di più della metà (59%) degli eventi avversi riportati nel database dell'FDA, oltre a essere associato all'aumento di maggior entità del rischio di cardiopatia ischemica, di aritmie cardiache e soprattutto di torsione di punta (aROR 12,2; IC_{95%} 10,3-14,6).

I TKI hanno, quindi, profili di sicurezza diversi rispetto agli eventi cardiovascolari e, in particolare, nilotinib sembra il più coinvolto.

Approfondimento:

Cirmi S et al. Cardiovascular toxicity of tyrosine kinase inhibitors used in chronic myeloid leukemia: an analysis of the FDA adverse event reporting system database (FAERS). *Cancers (Basel)* 2020; 12(4).

FDA indaga la sicurezza dei filtri solari.



I filtri solari sono composti utilizzati nella formulazione dei prodotti solari. Questi ultimi sono prodotti cosmetici il cui uso è destinato all'applicazione sulla cute allo scopo di proteggerla dai raggi ultravioletti (siano essi naturali o artificiali), in particolare, di tipo A e di tipo B (UVA e UVB). Gli ingredienti che conferiscono queste proprietà protettive sono proprio i filtri solari.

Generalmente, i prodotti solari non contengono un unico filtro, bensì una miscela di più sostanze al fine di ottenere un grado di protezione idoneo. Ma sono davvero sicuri i filtri solari?

Due studi pubblicati dal team di ricercatori della Food and Drug Administration (FDA) hanno evidenziato un significativo assorbimento sistemico dei principi attivi contenuti nei filtri solari.

Un primo studio, su 24 soggetti, aveva osservato che si aveva un assorbimento sistemico di tutti i principi attivi, che raggiungevano livelli tali da sollevare preoccupazioni sulla loro sicurezza. Il secondo studio, su 48 soggetti, ha dimostrato che già dalla prima applicazione il primo giorno tutti i principi attivi venivano assorbiti, ed inoltre i principi attivi stessi erano ancora reperibili nel sangue dopo 21 giorni.

Ancorché siano necessari studi clinici e preclinici che analizzino gli effetti dei singoli principi attivi, alla luce dell'importanza dei filtri solari nel prevenire i tumori cutanei, non è necessario né consigliato evitare l'utilizzo di filtri solari, sempre ricordando di evitare l'eccessiva esposizione solare durante le ore centrali della giornata.

Approfondimento:

Abbasi J. FDA Trials find sunscreen ingredients in blood, but risk is uncertain. *JAMA* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.0792.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

Integratori alimentari o farmaci? Raccomandazioni per un uso consapevole.

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha pubblicato un rapporto (della serie Rapporti ISS COVID-19) destinato agli operatori che a vario titolo e ruolo sono coinvolti nella ricerca, nello sviluppo e commercializzazione di prodotti a base di sostanze naturali a fini alimentari o medicinali. Il rapporto fornisce anche informazioni al cittadino sull'uso consapevole degli integratori alimentari (IA) con particolare riguardo al contesto epidemiologico attuale.

È necessario sottolineare che gli IA sono prodotti alimentari e come tali non possono vantare proprietà terapeutiche né capacità di prevenzione e cura di malattie e sono soggetti alle norme in materia di sicurezza alimentare.

L'impiego degli IA, per essere sicuro ed utile sul piano fisiologico, deve avvenire in modo consapevole ed informato rispetto alle loro funzioni e proprietà.

L'uso degli IA a scopo profilattico e terapeutico per qualsiasi patologia è da considerarsi improprio e pericoloso per la salute.

Nell'ambito dell'emergenza COVID-19, a fronte della mancanza di terapie disponibili o profilassi della malattia, le numerose proposte di utilizzo degli IA hanno creato una forte aspettativa da parte della popolazione. Tale aspettativa non presenta tuttavia dei riscontri oggettivi sia in merito all'efficacia - che necessita di essere studiata in sperimentazioni cliniche - sia rispetto alla sicurezza d'uso.

Le seguenti raccomandazioni generali per un uso consapevole sono pertanto da tenere in ulteriore debita considerazione:

- gli integratori non devono mai essere intesi come sostituti di una dieta varia ed equilibrata né di uno stile di vita sano;
- prima della loro assunzione si consiglia di consultare preventivamente il medico se:
 - non si è in buona salute o si è in trattamento con farmaci, per evitare controindicazioni o la possibilità di interazioni;
 - si pensa di utilizzare più integratori in associazione;



- l'impiego è destinato a fasce di popolazione vulnerabili come gli anziani, i bambini e le donne durante la gravidanza e l'allattamento;
- gli integratori non devono essere assunti per periodi prolungati né in dosi superiori a quelle consigliate in etichetta;
- diffidare di integratori reperibili al di fuori dei comuni canali commerciali, quali ad esempio la rete Internet, e propagandati per proprietà ed effetti "miracolosi" sulla salute;
- tenere sempre presente che gli integratori sono concepiti per contribuire al benessere e non per la cura o la prevenzione di condizioni patologiche che vanno trattate con i farmaci;
- in caso di effetti indesiderati o inattesi sospendere l'assunzione, informare il medico o il farmacista e segnalare l'evento avverso mediante il portale web VigiErbE.

Approfondimento:

https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+51_2020.pdf/01dcd756-8cce-0b08-6573-be67872cde1?t=1592838400233
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_opuscoliPoster_191_allegato.pdf

#IoRestoaCasa - Il presente numero di *newFarmacovigilanza Flash* è stato redatto a cura della dott.ssa MAZZEI Damiana, borsista di farmacovigilanza della ASL VC, con il metodo dello smart working.

ASL VC
 S.S. Risk Management
 Responsabile dr. Germano Giordano
 c.so M. Abbiate, 21
 13100 VERCELLI

Telefono:
 +39 0161 593120

Fax:
 +39 0161 593501

Posta elettronica:
farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:
 dott. Roberto Corgnati

Per le modalità di segnalazione, per scaricare i modelli e per le possibilità di trasmissione, visitate il nostro sito Web al seguente indirizzo:

<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>

Si incoraggia la segnalazione di tutte le sospette reazioni avverse a farmaci, inclusi i vaccini, i prodotti da banco, i rimedi erboristici ed i prodotti delle medicine alternative.

In modo particolare, si richiede la segnalazione di:

- tutte le sospette reazioni avverse ai farmaci di nuova immissione in commercio;
- tutte le sospette reazioni dovute ad interazione farmacologica;
- tutte le sospette reazioni che hanno causato morte o hanno messo in pericolo la vita del paziente, richiesto un ricovero ospedaliero o prolungato una degenza in ospedale, o che hanno determinato invalidità o comportato un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;
- errori terapeutici e near misses.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 4, No. 7, Settembre 2020.



Mezzi di contrasto e rischio di reazioni di ipersensibilità.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) riceve regolarmente segnalazioni di reazioni di ipersensibilità immediata con mezzi di contrasto (MdC) utilizzati per fini diagnostici; tali reazioni, sebbene si verificano generalmente con frequenza rara, possono avere esiti gravi e talvolta fatali.

Al fine di ridurre il rischio di manifestazioni di ipersensibilità immediata, si richiama l'attenzione degli operatori sanitari che eseguono esami diagnostici con MdC sulle precauzioni da osservare e le procedure da seguire.

La scelta e l'utilizzo di un mezzo di contrasto deve essere giustificato e convalidato dal medico radiologo, dopo una valutazione individuale del rapporto beneficio-rischio.

Un'accurata anamnesi è fondamentale per identificare i pazienti ad aumentato rischio di sviluppare una reazione da ipersensibilità quando ricevono un MdC.

Il rischio di reazioni da ipersensibilità è elevato in caso di: precedente reazione allergica o simil-allergica a mezzi di contrasto della stessa classe (es. a base iodio o gadolinio); anamnesi di asma bronchiale non controllata da terapia; anafilassi idiopatica; mastocitosi.

I medici che prescrivono l'utilizzo di tali medicinali diagnostici devono informare i pazienti del rischio e della possibile gravità di una reazione di ipersensibilità e dell'importanza di avvisare immediatamente il medico qualora si verifichi tale reazione.

La premedicazione con corticosteroidi o antistaminici nei soggetti a rischio di reazioni allergiche non esclude il rischio di comparsa di reazioni gravi con assoluta certezza e potrebbe mascherare la comparsa di segni di allarme e ingenerare una falsa tranquillità negli operatori sanitari; per cui è raccomandata la presenza dell'anestesista rianimatore in sala radiologica al momento dell'esame in caso di pazienti con pregressa reazione moderata o grave.

In caso di anamnesi positiva per reazione a MdC, il medico radiologo valuta la possibilità di effettuare un esame con metodica radiologica alternativa che abbia medesima efficacia diagnostica e non necessiti di MdC o utilizzi un MdC con molecola di classe differente (es. a base

In questo numero

Mezzi di contrasto e reazioni di ipersensibilità.	1
Desametasone e COVID-19: lo studio Recovery.	2
Diosmectite controindicata sotto i 2 anni.	2
Yondelis®: terminata la revisione di EMA.	2
Clozapina: piano di gestione del rischio.	3
Ace e ARB: nessun pericolo nel COVID-19.	3
Bifosfonati e fratture atipiche di femore.	3
Curcuma longa: un anno dopo.	4

di iodio o di gadolinio). Nell'impossibilità di impiegare metodiche alternative, lo specialista radiologo indirizza il paziente a un centro di riferimento allergologico per una consulenza.

Dopo la somministrazione di un MdC, i pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione, per rilevare segni e sintomi di reazioni di ipersensibilità, almeno per i 30 minuti successivi all'esame. Va avvisato il paziente che sono possibili reazioni tardive che si possono presentare fino a 7 giorni dopo la somministrazione del MdC, normalmente di tipo orticarioide.

Per fronteggiare la rapida insorgenza delle reazioni avverse da MdC il personale sanitario presente, primo soccorritore, deve essere formato sulle procedure di emergenza in modo da prestare all'occorrenza assistenza appropriata al paziente.

L'anestesista rianimatore e gli strumenti necessari per il trattamento delle reazioni anafilattiche e la rianimazione di emergenza (carrello per le emergenze) devono essere immediatamente disponibili, in caso di gravi reazioni allergiche.

Si ricorda agli operatori sanitari l'importanza non solo della segnalazione diretta delle reazioni avverse ma anche dell'informazione rivolta al paziente sulla possibilità di segnalare autonomamente le ADR che potrebbero comparire tardivamente rispetto alla somministrazione; in tale evenienza, il paziente dovrà essere invitato, comunque, a contattare il proprio medico.

Comunicazione di sicurezza AIFA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1135360/2020-07-07_Comunicazione-AIFA_mdc.pdf/912885f-80b9-74f6-3455-6c1e2ac0ef02.

COMUNICAZIONE AIFA SULLA SOMMINISTRAZIONE DEI GAS MEDICINALI.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) desidera ricordare alcune raccomandazioni sulle buone pratiche di somministrazione dei gas medicinali e/o miscele di gas medicinali, al fine di adottare tutte le misure appropriate per mitigare i rischi legati al virus SARS-COV-2.

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1135360/Comunicazione_AIFA_buone_pratiche_gas_medicinali.pdf/b2c3586e-fde6-a637-297c-d3f0fdc9654f.

COMUNICAZIONE EMA SU ULIPRISTAL ACETATO.

Vista la conferma che ulipristal acetato da 5 mg (Esmya® e medicinali generici), utilizzato per il trattamento dei sintomi dei fibromi uterini, può causare danni al fegato, compresa la necessità di trapianto di fegato, il PRAC ha raccomandato la revoca delle relative AIC.

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/IT_Comunicazione_Ulipristal_acetate.pdf/98039874-f55c-bc12-4a4b-3ca2f16ac556.

Farmacovigilanza Flash è un bollettino che si occupa di sicurezza dei farmaci. È lo strumento utilizzato dall'Ufficio Farmacovigilanza della ASL VC per raggiungere gli operatori sanitari dell'azienda, con l'obiettivo di diffondere informazioni sui rischi correlati all'uso dei farmaci, comunicare i provvedimenti regolatori e promuovere la segnalazione delle sospette reazioni avverse.



Desametasone nei pazienti COVID-19: i risultati dello studio Recovery.

Il Comitato per i Medicinali per uso Umano dell'EMA (CHMP) ha completato la revisione dei risultati del braccio dello studio RECOVERY, che includeva l'uso del corticosteroide desametasone nel trattamento dei pazienti affetti da COVID-19 ricoverati in ospedale, e ha concluso che il desametasone può essere considerato un'opzione di trattamento per i pazienti che richiedono ossigenoterapia (dalla somministrazione di ossigeno supplementare alla ventilazione meccanica).

Sulla base della revisione dei dati disponibili, l'Agenzia Europea per i Medicinali supporta l'uso di desametasone in adulti e adolescenti (a partire dai 12 anni e con un peso corporeo di almeno 40 kg) che richiedono ossigenoterapia supplementare.

Il desametasone può essere assunto per bocca o somministrato per iniezione o infusione (flebo) in vena. In ogni caso la dose raccomandata negli adulti e negli adolescenti è di 6 milligrammi una volta al giorno fino a 10 giorni.

I dati pubblicati dello studio RECOVERY (DOI: 10.1056/NEJMoa2021436) mostrano che, in pazienti trattati con ventilazione meccanica invasiva, il 29% dei trattati con desametasone sono morti nei 28 giorni successivi all'inizio del trattamento con desametasone rispetto al 41% dei pazienti che ricevevano le cure consuete, corrispondente ad una riduzione relativa pari a circa il 35%.

Nei pazienti che ricevevano ossigeno senza ventilazione invasiva, le percentuali dei decessi sono state del 23% con desametasone e del



Diosmectite nella diarrea acuta controindicata sotto i 2 anni.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), richiama l'attenzione relativamente ad un'importante nuova informazione riguardante l'utilizzo pediatrico di Diosmectal® (diosmectite) nella diarrea acuta.

Sulla base di raccomandazioni internazionali, è stata effettuata di recente una revisione dei dati relativi al contenuto di impurezze elementari nel medicinale Diosmectal® allo scopo di verificare il potenziale rischio di esposizione ad alcune impurezze elementari fra cui principalmente il piombo a seguito della somministrazione a breve e a lungo termine del medicinale, nell'adulto e nei bambini.

Questa revisione non ha evidenziato alcun effettivo problema di sicurezza. Tuttavia, a scopo precauzionale, è stato ritenuto opportuno limitare l'utilizzo di diosmectite, per il trattamento della diarrea acuta, a partire dai 2 anni di età. Le medesime restrizioni sono state implementate in altri Stati Europei e sono in accordo alle linee guida che, per il trattamento della diarrea acuta nei neonati e nei bambini di età inferiore ai 2 anni, raccomandano, come trattamento di prima linea, l'utilizzo delle soluzioni reidratanti orali (ORS).

Pertanto, il trattamento della diarrea acuta nei neonati e nei bambini di età inferiore ai due anni con Diosmectal® non è più indicato.

Inoltre, dal momento che non sono disponibili dati sufficienti per confermare che l'uso di Diosmectal® sia sicuro, in caso di utilizzo durante la gravidanza e l'allattamento con latte materno, l'uso in queste specifiche circostanze non è raccomandato.

Nota Informativa Importante:

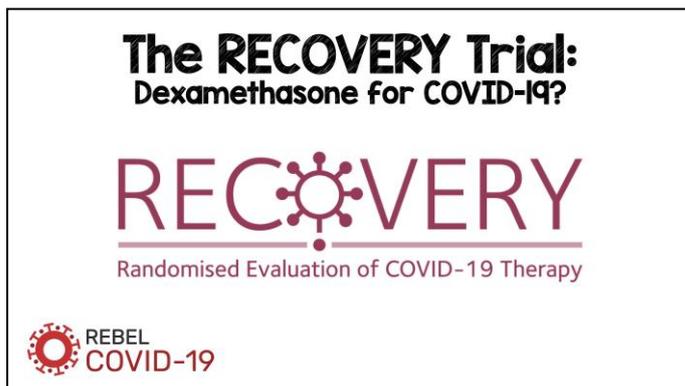
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/NI+DI_OSMECTAL.pdf/b7cb8agc-bo80-9ec2-fe26-70b4444bc6cd.

Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)

Segnalare una sospetta ADR contribuisce a raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza d'uso dei farmaci. Usa www.vigifarmaco.it.



26% con le cure consuete, corrispondente ad una riduzione relativa pari a circa il 20%.

Non è stata osservata riduzione della mortalità nei pazienti che non ricevevano ossigenoterapia o ventilazione meccanica. Tali risultati sono stati supportati da dati aggiuntivi pubblicati, inclusa una metanalisi condotta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization - WHO) che ha esaminato i dati di sette studi clinici in cui era stato studiato l'utilizzo dei corticosteroidi nei pazienti COVID-19.

Comunicazione EMA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/com_ema_Dexamethasone_18.09.2020.pdf/018e25f4-9bd-d-0978-6098-98f072ebc431.



Yondelis®: nulla di nuovo dopo la revisione.

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha raccomandato che l'uso di (trabectedina) nel trattamento del carcinoma ovarico rimanga invariato a seguito di una revisione di uno studio che ha valutato Yondelis® come trattamento di terza linea in pazienti con carcinoma ovarico (cfr. *newFarmacovigilanza Flash*. 2020;2;2).

Durante lo svolgimento di tale studio, è stata condotta un'analisi dello studio OVC-3006 che investigava l'uso di Yondelis® più doxorubicina liposomiale pegilata in pazienti con carcinoma ovarico. Dall'analisi è emerso che, nel complesso, le pazienti trattate con Yondelis® più PLD non vivevano più a lungo delle pazienti che avevano ricevuto solo PLD. Lo studio è stato interrotto in anticipo.

Il Comitato per i Medicinali per uso Umano (CHMP) dell'EMA ha ora valutato i dati e ha concluso che i risultati disponibili non sono abbastanza solidi da permettere di trarre conclusioni definitive. Le prove disponibili dello studio non mettono in discussione i benefici e i rischi di Yondelis® negli usi attualmente autorizzati. Inoltre, ci sono differenze chiave tra OVC-3006 e lo studio che ha supportato l'autorizzazione di Yondelis® (OVA-301). La differenza principale è che le pazienti dello studio OVC-3006 avevano una malattia più avanzata ed erano state trattate più intensivamente di quelle incluse in OVA-301.

Inoltre, una percentuale significativa di pazienti nello studio OVC-3006 presentava un carcinoma ovarico resistente ai medicinali contenenti platino, mentre Yondelis® è attualmente autorizzato per il carcinoma ovarico sensibile al platino.

Comunicazione EMA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2020.07.24_com-EMA_su_Yondelis_IT.pdf/3701aegd-46c7-9e43-b13f-37076e631362.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

Clozapina: sicura se il piano di gestione del rischio è rispettato.



La clozapina è un farmaco antipsicotico appartenente alla classe chimica delle dibenzodiazepine; il primo antipsicotico atipico ad essere sviluppato e introdotto sul mercato europeo nel 1971. Nel 1975 è stato ritirato volontariamente dal produttore, a causa del rischio di agranulocitosi, che può portare in alcuni casi anche alla morte. Nel 1989, dopo che alcuni studi avevano dimostrato che era più efficace di altri antipsicotici nel trattamento della schizofrenia, la Food & Drug Administration (FDA) ne ha approvato l'uso per il trattamento delle forme di schizofrenia resistenti ad altri trattamenti.

Oggi clozapina ha un piano di gestione del rischio che prevede uno stretto monitoraggio del paziente e che mette a disposizione materiale informativo specifico per pazienti e operatori sanitari. L'opuscolo per il paziente è il documento su cui si basa il piano ed è lo strumento indispensabile per il monitoraggio clinico; su di esso devono essere registrate le informazioni personali per il follow-up medico del paziente.

All'avvio della terapia con clozapina il paziente (o il caregiver) deve essere adeguatamente informato sui seguenti punti:

- l'assunzione di clozapina richiede il monitoraggio regolare della conta ematica leucocitaria prima e durante il trattamento;
- l'insorgenza di febbre, mal di gola o infezione richiede l'immediata interruzione del medicinale e il consulto urgente del medico;
- in caso di stipsi persistente associata a grave gonfiore e dolore addominale, deve essere consultato immediatamente il medico;
- nei casi di sete eccessiva, significativo aumento dell'appetito, aumento della quantità di urina o affaticamento è necessario avvisare il medico;
- l'assunzione del medicinale è associata ad un aumentato rischio di danno al cuore, soprattutto nei primi due mesi di trattamento. In caso di battito cardiaco veloce ed irregolare, palpitazioni, problemi respiratori, dolore al petto o stanchezza immotivata deve essere consultato immediatamente il medico;
- non deve essere interrotta l'assunzione di clozapina senza chiedere consiglio al medico né continuata oltre la prescrizione dello specialista.

LEUCOCITI (Numero/mm ³)	Consegna di CLOZAPINA e WBC 1/settimana per 18 settimane e poi mensilmente	NEUTROFILI (Numero/mm ³)
3500	WBC 2 volte a settimana	2000
3000	Interrompere immediatamente il trattamento, monitoraggio giornaliero della WBC e supervisione medica	1500
1000	Ospedalizzazione	500

Il trattamento con clozapina è soggetto a una prescrizione ospedaliera annuale iniziale riservata agli specialisti in psichiatria, neuropsichiatria e neurologia (PT). Nell'ambito del PT, la prescrizione è redatta dal Medico di Medicina Generale.

Durante le prime 18 settimane di trattamento, la Conta Ematica leucocitaria (WBC) deve essere verificata ogni 7 giorni e la prescrizione non potrà superare i 7 giorni di terapia. Oltre le prime 18 settimane, la WBC deve essere verificata mensilmente e la prescrizione potrà essere rilasciata per un mese.

I prescrittori sono responsabili del monitoraggio ematologico. Questi registreranno sulla prescrizione che la conta leucocitaria è stata eseguita e che i valori osservati rientrano nei limiti dei valori normali. Il medico trascrive i risultati della conta leucocitaria sull'opuscolo del paziente e li firma.

ACE e ARB: nessun pericolo nei pazienti COVID-19.



I pazienti cardiaci ricoverati con COVID-19 possono tranquillamente continuare ad assumere inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) poiché non sono risultati ad aumentato rischio di morte o di permanenza in ospedale. È quanto emerso dai risultati dello studio controllato randomizzato BRACE CORONA, presentato in una sessione Hot Line al Congresso ESC 2020.

Lo studio BRACE CORONA, randomizzato di fase 4, ha verificato due strategie: l'interruzione temporanea di ACE/ARB per 30 giorni rispetto alla continuazione di ACE/ARB in pazienti che assumevano questi farmaci cronicamente e sono stati ricoverati in ospedale con una diagnosi confermata di COVID-19. L'outcome primario era il numero di giorni vivi e fuori dall'ospedale a 30 giorni.

Lo studio ha arruolato 659 pazienti da 29 siti in Brasile, assegnati in modo casuale a una o all'altra strategia in studio.

"Questo è il primo dato randomizzato che valuta il ruolo della continuazione rispetto all'arresto di ACE inibitori e ARB nei pazienti con COVID-19", ha detto il professor Renato Lopes, ricercatore principale. "Nei pazienti ricoverati con COVID-19, la sospensione di ACE inibitori e ARB per 30 giorni non ha influito sul numero di giorni vivi e fuori dall'ospedale".

I dati indicano che non vi è alcun beneficio clinico dall'interruzione di routine di questi farmaci in pazienti ospedalizzati con COVID-19 da lieve a moderato.

Approfondimento:

<https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/LOPES>.

Bifosfonati e frattura atipica di femore.



Uno studio recentemente pubblicato su New England Journal of Medicine, condotto in donne ultraoenni affette da osteoporosi, ha dimostrato che il rischio di frattura atipica di femore aumenta con l'impiego a lungo termine di bisfosfonati (BF) e in presenza di altri fattori di rischio (etnia, bassa statura, peso elevato).

Le fratture atipiche di femore sono fratture sottotrocanteree o a livello diafisario che differiscono dalle tipiche fratture osteoporotiche femorali, localizzate a livello dell'epifisi prossimale del femore. Sono, fortunatamente, molto rare e completamente diverse per sede e per cause da quelle tipiche per le quali vengono utilizzati i BF.

Rispetto ad una durata d'impiego di BF inferiore a 3 mesi, è stato osservato un innalzamento dell'hazard ratio di frattura da 8,86 (nel periodo compreso tra 3 e meno di 5 anni di terapia) a 43,51 per almeno 8 anni di terapia.

Tale rischio, tuttavia, sembra ridursi rapidamente dopo sospensione del trattamento con BF e suggerisce l'utilizzo di questa relazione per individualizzare le decisioni cliniche sulla terapia con BF, ad esempio ricorrendo a interruzioni temporanee della terapia (drug holiday) dopo rivalutazione del trattamento a 5 anni.

Inoltre, tale rischio è ampiamente controbilanciato, con una proporzione di 35 a 1, dalla riduzione delle fratture da osteoporosi che si determina con l'uso di questi farmaci: tale rapporto diventa leggermente meno favorevole nelle donne asiatiche e nelle afroamericane.

Approfondimento:

N Engl J Med 2020;383:743-53. DOI: 10.1056/NEJMoa1916525.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

Curcuma longa un anno dopo: analizzati i casi di epatite colestatica acuta.

Più di un anno fa l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) segnalò l'insorgenza di casi di epatite colestatica acuta, non infettiva e non contagiosa, potenzialmente correlati all'assunzione di integratori contenenti estratto di Curcuma longa (cfr. *newFarmacovigilanza Flash* 2020;2;2).

La curcumina, una sostanza gialla polifenolica, è il principale costituente di Curcuma longa; deriva dal rizoma della pianta e, fin dall'antichità, è stato frequentemente utilizzato per scopi alimentari e terapeutici. Le presunte attività della curcumina sono: antiossidanti, antinfiammatorie, antitumorali, antimicrobiche, antivirali, ipoglicemiche e cicatrizzanti.

Il Centro di Riferimento Regionale per la Fitoterapia (Cerfit) di Firenze, in collaborazione con il gruppo di Farmacologia e Tossicologia dell'Università di Firenze e l'ISS, ha proseguito la ricerca sulle cause dell'epidemia di epatiti in Italia e pubblicato un lavoro sui casi verificatisi in Toscana e il loro confronto con casi simili di epatotossicità pubblicati in letteratura, attraverso la conduzione di una revisione sistematica.

Le registrazioni dei casi toscani di epatite acuta sono state ottenute dal Sistema italiano di Fitovigilanza. Ogni segnalazione spontanea è stata analizzata al fine di raccogliere tutte le informazioni cliniche dei pazienti e i dati riguardanti gli integratori alimentari contenenti Curcuma longa consumati dai pazienti.

Nel lavoro sono descritti sette casi di epatite acuta verificatisi in Toscana entro settembre 2019: i pazienti, sei donne e un uomo, hanno un'età compresa tra i 45 e i 68 anni. In tutti i casi, l'epatotossicità è stata associata a formulazioni di Curcuma longa (CL) con elevata biodisponibilità e alto dosaggio di curcumina/curcuminoidi. In particolare, la dose giornaliera di CL variava tra 250 e 1.812,5 mg con un periodo di esposizione compreso tra 2 settimane e 8 mesi.

La relazione causale è supportata anche dal dechallenge positivo osservato nella maggior parte dei casi ed è risultata "probabile" in tre



casi, "possibile" in altri tre casi e "improbabile" in un caso, applicando il punteggio RUCAM. Secondo la classificazione WHO-UMC, cinque casi erano "probabili", un caso "possibile" e un caso "non valutabile".

Nei 23 casi identificati attraverso la revisione sistematica (13 studi), la maggioranza dei pazienti era contemporaneamente esposta ad almeno un altro farmaco e 16 di loro sono andati incontro a dechallenge positivo.

I ricercatori concludono che il lavoro conferma che l'associazione tra l'utilizzo di integratori contenenti Curcuma longa e l'insorgenza di danno epatico sia un rischio concreto da sottoporre all'attenzione di medici ed operatori sanitari.

Inoltre, viene ribadita la necessità di interventi preventivi per il controllo di qualità e sicurezza degli integratori e la regolamentazione dell'utilizzo di sostanze pure, piuttosto che l'estratto o la droga stessa della pianta.

Approfondimento:

Lombardi N et al. Acute liver injury following turmeric use in Tuscany: an analysis of the Italian Phytovigilance database and systematic review of case reports. *Br J Clin Pharmacol*. 2020 Jul 13. doi: 10.1111/bcp.14460.

ASL VC
S.S. Risk Management
Responsabile dr. Germano Giordano
c.so M. Abbiate, 21
13100 VERCELLI

Telefono:
+39 0161 593120

Fax:
+39 0161 593501

Posta elettronica:
farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:
dott. Roberto Corgnati

Per le modalità di segnalazione, per scaricare i modelli e per le possibilità di trasmissione, visitate il nostro sito Web al seguente indirizzo:

<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>

Si incoraggia la segnalazione di tutte le sospette reazioni avverse a farmaci, inclusi i vaccini, i prodotti da banco, i rimedi erboristici ed i prodotti delle medicine alternative.

In modo particolare, si richiede la segnalazione di:

- tutte le sospette reazioni avverse ai farmaci di nuova immissione in commercio;
- tutte le sospette reazioni dovute ad interazione farmacologica;
- tutte le sospette reazioni che hanno causato morte o hanno messo in pericolo la vita del paziente, richiesto un ricovero ospedaliero o prolungato una degenza in ospedale, o che hanno determinato invalidità o comportato un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;
- errori terapeutici e near misses.

Edizione redatta da: Roberto Corgnati, Damiana Mazzei

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 4, No. 8, Ottobre 2020.



Osteonecrosi della mandibola da farmaci: procedura aziendale.

Si definisce osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) associata a bifosfonati e/o ad altri farmaci una "reazione avversa farmaco-correlata, caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell'osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti al trattamento con farmaci per cui sia accertato un aumentato rischio di malattia, in assenza di un pregresso trattamento radiante (MRONJ – Medication Related Osteonecrosis of the Jaw).

Si tratta di una reazione avversa a farmaci che può influenzare in larga misura la qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti.

Tra i farmaci coinvolti, oltre ai bifosfonati, che per primi sono stati individuati come causa della reazione avversa, si riconoscono oggi i farmaci a prevalente azione anti-angiogenetica (bevacizumab e afibercept), gli inibitori di Tirosin-Kinasi (sunitinib, sorafenib, cabozantinib, regorafenib, axitinib) e gli inibitori di m-TOR (temsirolimus, everolimus).

I fattori di rischio da considerare sono: farmaco-relati (tipo di molecola, via di somministrazione, dose cumulativa, durata del trattamento e terapie concomitanti); sistemici (patologie di base associate a ONJ - ologica vs. osteometabolica - e altre comorbidità quali diabete mellito, artrite reumatoide e insufficienza renale cronica); locali (patologie infiammatorie dento-parodontale e perimplantare, chirurgia dento-alveolare, chirurgia implantare/implantologia osteointegrata, protesi rimovibili incongrue e fattori anatomici predisponenti).

Sondaggio sulle attività di farmacovigilanza e sul gradimento.

Correva l'anno 1961 quando l'ampia diffusione di talidomide, usato come farmaco sedativo ipnotico e antiemetico, provocò la più famosa catastrofe della storia della farmacologia.

Sulla scorta di ciò, nel 1964 William Inman istituì, nel Regno Unito, il primo sistema di segnalazione spontanea delle sospette reazioni avverse a farmaco (ADR) tramite la scheda Yellow Card. Nel 1968 OMS si fece promotrice del Program on International Drug Monitoring, istituendo un centro mondiale per la raccolta delle segnalazioni di sospetta ADR. L'Italia aderì al progetto nel 1975.

Se in altri Paesi il sistema di segnalazione spontanea decollò ben presto, in Italia si dovette aspettare fino al 2010 affinché venisse superato l'ostacolo delle 300 segnalazioni per milione di abitanti, definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come il gold standard per un efficiente sistema di farmacovigilanza, in grado di generare tempestivamente i segnali di allarme.

Ad oggi, ancorché il tasso annuale di segnalazione si attesti stabilmente sopra il gold standard, si è lontani da un numero di segnalazioni che sia in linea con quella che la letteratura ha

In questo numero

ONJ farmaco-relata: al via procedura aziendale.	1
Sondaggio sulle attività di farmacovigilanza.	1
Fluoroquinoloni: a rischio le valvole cardiache.	2
Pirfenidone e danno epatico.	2
Fluoxetina e L-tiroxina: possibile interazione.	2
Terapia anticoagulante: percorso decisionale.	3
Paracetamolo ad alto dosaggio e avvelenamenti.	3
SGLT-2 e chetoacidosi diabetica.	3
ASL VC: i dati definitivi sulle ADR del 2019.	4

A oggi, gli approcci preventivi rappresentano la strategia più efficace al fine di tutelare la salute orale del paziente che dovrà assumere, assume o ha assunto farmaci associati a rischio di ONJ. L'obiettivo della prevenzione primaria è il controllo dei fattori di rischio legati alla patologia ONJ farmaco-relata, mentre la finalità della prevenzione secondaria è la diagnosi precoce della patologia.

Aspetti chiave sono la multidisciplinarietà della gestione del paziente, l'attenta valutazione del rischio, l'informazione del paziente e la sua formazione rispetto ai comportamenti da tenere rispetto all'igiene orale, nonché il suo arruolamento in programmi di follow-up specifici.

In quest'ambito la ASL VC ha adottato una procedura aziendale, frutto di un gruppo di lavoro multidisciplinare, che è stata diffusa ai professionisti sanitari interessati, per la gestione dei pazienti.

dimostrato essere la reale prevalenza delle ADR. Ma è ben noto che la mancata segnalazione rappresenta il limite principale di ogni sistema di segnalazione spontanea di eventi avversi.

Abbiamo così pensato di realizzare un'indagine di opinione presso gli operatori sanitari della ASL VC al fine di rilevare il punto di vista rispetto alla farmacovigilanza e il gradimento di alcuni interventi messi in atto negli anni.

Chiediamo pochi minuti di tempo per compilare il questionario che ovviamente sarà anonimo e utilizzato soltanto per fini statistici. Le risposte costituiscono per noi una fonte d'informazione preziosissima e utile alla progettazione di interventi mirati.

Certi della collaborazione, ringraziamo sentitamente per l'attenzione prestata e rinnoviamo la disponibilità ad ogni richiesta di supporto.

Segui il link oppure inquadra il QR-Code per partecipare al sondaggio.

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSex6oaPgTD-ToQa5T3k8QhXq5A7xzzRtda5K612_rXpLS8hzQ/viewform?usp=sf_lnk



Farmacovigilanza Flash è un bollettino che si occupa di sicurezza dei farmaci. È lo strumento utilizzato dall'Ufficio Farmacovigilanza della ASL VC per raggiungere gli operatori sanitari dell'azienda, con l'obiettivo di diffondere informazioni sui rischi correlati all'uso dei farmaci, comunicare i provvedimenti regolatori e promuovere la segnalazione delle sospette reazioni avverse.



Fluorochinoloni: rigurgito/insufficienza delle valvole cardiache.

I fluorochinoloni sono antibiotici approvati nell'Unione Europea per il trattamento di alcune infezioni batteriche, comprese quelle potenzialmente letali (ciprofloxacina, delafloxacina, levofloxacina, omefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, pefloxacina, prulifloxacina, rufloxacina).

Poiché possono presentare effetti indesiderati anche gravi e di lunga durata, il loro uso è generalmente limitato a quelle infezioni per le quali sia considerato inappropriato l'uso di altri antibiotici comunemente raccomandati per queste infezioni.

Un recente studio epidemiologico ha riportato un aumento del rischio di circa due volte di rigurgito della valvola mitralica e aortica in pazienti trattati con fluorochinoloni sistemici, in confronto a pazienti trattati con altri antibiotici (amoxicillina o azitromicina).

Le condizioni che predispongono al rigurgito/insufficienza delle valvole cardiache includono patologie congenite o preesistenti delle valvole cardiache, malattie del tessuto connettivo (es. la sindrome di Marfan e la sindrome di Ehlers-Danlos), la sindrome di Turner, la malattia di Behçet's, l'ipertensione, l'artrite reumatoide e l'endocardite infettiva.

Nei pazienti a rischio di rigurgito/insufficienza delle valvole cardiache, i fluorochinoloni per uso sistemico e inalatorio devono essere utilizzati solamente dopo attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche.



I pazienti devono essere avvisati di rivolgersi immediatamente al medico in caso di dispnea acuta, insorgenza de novo di palpitazioni, o comparsa di edema addominale o degli arti inferiori.

I fluorochinoloni devono essere usati solo dopo attenta valutazione dei possibili benefici rispetto ai rischi, inclusi quelli di aneurisma e di dissezione dell'aorta (cfr. *newFarmacovigilanza Flash Vol. 2, n° 8, Ottobre 2018*).

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.10.29_NII_su_Fluorochinoloni_IT.pdf/e9df1701-6cf5-ed28-dff9-8e364088ac0b



Pirfenidone e casi severi di danno epatico.

Esbriet® (pirfenidone) è un farmaco antifibrotico e antinfiammatorio indicato per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica (FPI).

Di recente, sono stati segnalati casi severi di danno epatico farmaco-indotto (DILI), anche a esito fatale, con pirfenidone.

Prima di iniziare il trattamento con Esbriet® devono essere effettuati test di funzionalità epatica (alanina aminotransferasi [ALT], aspartato aminotransferasi [AST], bilirubina), successivamente ogni mese per i primi 6 mesi e quindi ogni 3 mesi per l'intera durata del trattamento.

Devono essere prontamente effettuati una valutazione clinica e test di funzionalità epatica nei pazienti con sintomi indicanti danno epatico farmaco-indotto, quali affaticamento, anoressia, fastidio nella parte superiore destra dell'addome, colorazione scura delle urine o ittero.

Livelli elevati delle transaminasi possono richiedere una riduzione della dose, la sospensione del trattamento con pirfenidone o la sua interruzione definitiva. In caso di innalzamento significativo dei livelli delle aminotransferasi epatiche con iperbilirubinemia o di segni e sintomi clinici di danno epatico farmaco-indotto, il trattamento con Esbriet® deve essere interrotto definitivamente.

La checklist di sicurezza per i medici prescrittori è stata aggiornata di conseguenza; si invita a prenderne visione e a farne uso.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.10.29_NII_su_Esbriet.pdf/94704603-2f88-1d44-5f0b-2007c797e597

Checklist di sicurezza:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.10.29_Allegato-CHECKLIST_NII_Esbriet.pdf/doi6d07b-9998-cf30-1fc7-f2fe09e465a



Potenziale interazione tra fluoxetina e levotiroxina.

Medsafe, l'autorità regolatoria per la sicurezza dei medicinali e dei dispositivi medici della Nuova Zelanda, sta evidenziando un problema di sicurezza e incoraggiando la segnalazione di casi di potenziale interazione tra fluoxetina e levotiroxina.

La somministrazione contemporanea dei due principi attivi sembra comportare la riduzione dei livelli sierici di levotiroxina e l'aumento dell'ormone stimolante la tiroide (TSH).

La fluoxetina è un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) indicato per la depressione, la bulimia, il disturbo ossessivo-compulsivo e il disturbo disforico premenstruale. La levotiroxina è una forma sintetica dell'ormone naturale tiroxina (T4) indicato per il trattamento dell'ipotiroidismo.

Questa indagine è stata avviata da un rapporto ricevuto dal Center for Adverse Reactions Monitoring (CARM) che ha descritto il caso di una paziente di 40 anni che stava già assumendo levotiroxina e che ha riscontrato un aumento del livello di TSH circa due mesi dopo aver iniziato l'assunzione di fluoxetina. Il livello di TSH è sceso quasi alla normalità dopo l'interruzione di fluoxetina.

Ci sono anche alcuni casi clinici pubblicati che descrivono una ridotta funzione tiroidea durante il trattamento con altri SSRI come escitalopram, paroxetina e sertralina.

Il meccanismo di questa potenziale interazione, e se questo sia un effetto di classe degli SSRI, non è chiaro. Tuttavia, sia fluoxetina sia levotiroxina sono strettamente legate alle proteine plasmatiche.

Comunicazione Medsafe.

<https://www.medsafe.govt.nz/safety/Alerts/FluoxetineAndLevothyroxine.asp>

Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)

Segnalare una sospetta ADR contribuisce a raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza d'uso dei farmaci. Usa www.vigifarmaco.it

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

Terapia anticoagulante nella FA: c'è un percorso decisionale.



La prescrizione della terapia anticoagulante orale è a carico del SSN limitatamente alla Fibrillazione atriale non valvolare (FANV) e al rispetto di un preciso percorso decisionale, che prevede i passaggi sottodescritti.

A. La diagnosi di FANV deve essere sempre confermata da un elettrocardiogramma e dalla valutazione clinica del paziente.

B. La decisione di iniziare un trattamento anticoagulante per la prevenzione primaria o secondaria di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con FANV deve avvenire dopo accurata valutazione del rischio tromboembolico e del rischio emorragico del singolo paziente.

RISCHIO TROMBOEMBOLICO

Lo score validato per la definizione del rischio trombo-embolico attualmente più utilizzato è il CHA₂DS₂-VASc.

RISCHIO EMORRAGICO

Esistono vari strumenti validati per definire il rischio emorragico individuale, ma nessuno di questi è considerato realmente predittivo in quanto il rischio complessivo dipende anche da fattori individuali non considerati da tali strumenti. Il materiale disponibile elenca i fattori, che correlano in modo indipendente con l'aumento del rischio emorragico, distinti in modificabili,

potenzialmente modificabili, non modificabili e legati a biomarker.

C. La terapia anticoagulante dovrà essere iniziata in tutti i pazienti con punteggio CHA₂DS₂-VASc >2 (se maschi) e >3 (se femmine).

La scelta terapeutica finale dipenderà dalla valutazione clinica e dovrà considerare la presenza di fattori di rischio emorragico anche in rapporto alle loro caratteristiche.

D. Per quanto riguarda la scelta dell'anticoagulante da utilizzare, gli anticoagulanti orali inibitori della vit. K (AVK) e inibitori diretti della trombina o del fattore Xa (NAO/DOAC) sono gli unici farmaci attualmente disponibili di provata efficacia per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia arteriosa periferica nei pazienti con FANV.

I criteri generali per la scelta dell'anticoagulante da utilizzare in diverse tipologie di pazienti sono i seguenti:

I NAO/DOAC sono generalmente preferibili:

- per i pazienti che sono già in trattamento con AVK con scarsa qualità del controllo (Tempo nel Range Terapeutico (TTR) <70% o percentuale dei controlli in range < 60% negli ultimi 6 mesi) e/o oggettive difficoltà ad accedere ad un regolare



monitoraggio dell'INR;

- per i pazienti in AVK con pregressa emorragia intracranica, o ad alto rischio di svilupparla.

Gli AVK sono generalmente preferibili:

- per i pazienti con grave riduzione della funzionalità renale (VFG <15 mL/min);
- per i pazienti che assumono farmaci che potrebbero interferire con i NAO/DOAC.

Gli AVK sono l'unico trattamento anticoagulante indicato per i pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche e/o fibrillazione atriale valvolare.

Approfondimento:

<https://www.aifa.gov.it/nota-97>.

Paracetamolo ad alto dosaggio e avvelenamenti.



Il paracetamolo ha un effetto analgesico, ma un dosaggio eccessivo può essere mortale.

Dal 2003, in Svizzera, sono disponibili compresse di paracetamolo con una dose più elevata del principio attivo (1 g vs. 500 mg). Secondo i dati del servizio d'informazione sulle intossicazioni Tox Info Suisse, tra il 2005 e il 2018 gli avvelenamenti da paracetamolo sono aumentati da 561 a 1.188 casi; tanto da far supporre un collegamento tra l'aumento dei casi e la disponibilità delle compresse da 1.000 milligrammi.

L'antidolorifico paracetamolo è disponibile in Svizzera (*come anche in Italia*) in compresse da 500 milligrammi come OTC (senza obbligo di ricetta), mentre per il dosaggio da 1 g è richiesta la prescrizione medica. Il dosaggio alto è venduto dieci volte più spesso rispetto a quello basso.

Il rischio di avvelenamento è legato al fatto che, in caso di inefficacia della dose nel controllo del dolore, il paziente potrebbe ripetere l'assunzione del farmaco superando la dose massima.

La dose massima raccomandata del farmaco, considerata sicura, è di 4 grammi al giorno per gli adulti; un'assunzione maggiore può portare a un grave danno epatico o addirittura alla morte. Con le compresse da 1.000 milligrammi, la dose massima giornaliera può essere superata facilmente; ciò dovrebbe essere discusso in modo approfondito con il paziente oppure con il suo caregiver, al fine di minimizzare il rischio di eventi avversi.

Approfondimento:

JAMA Network Open. 2020;3(10):e2022897.

SGLT-2 e aumento del rischio di chetoacidosi diabetica.



Gli inibitori del co-trasportatore sodio glucosio di tipo 2 (SGLT-2 o glifozine) aumentano il rischio di chetoacidosi diabetica (DKA) rispetto agli inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4 o gliptine).

I risultati provengono da uno studio di coorte, basato su una popolazione canadese e britannica, che ha confrontato i dati di 208.757 pazienti che hanno assunto una glifozina con quelli di altrettanti pazienti sottoposti a terapia con una gliptina.

Complessivamente, 521 pazienti hanno ricevuto una diagnosi di DKA durante un follow-up di 370.454 anni-persone (tasso di incidenza [IR] 1,40/1.000 anni-persone, IC_{95%} 1,29÷1,53). Rispetto alle gliptine, le glifozine triplicano il rischio di DKA (rapporto di rischio [HR] 2,85, IC_{95%} 1,99÷4,08); IR 2,03, IC_{95%} 1,83÷2,25 per SGLT-2 vs. IR 0,75, IC_{95%} 0,63÷0,89 per DPP-4.

Il rischio cambia rispetto al farmaco assunto: è risultato maggiore per canagliflozin (HR 3,58, IC_{95%} 2,13÷6,03) e minore per empagliflozin (HR 2,5, IC_{95%} da 1,23÷5,14) e dapagliflozin (HR 1,86, IC_{95%} 1,11÷3,10).

L'età e il sesso non hanno modificato l'associazione mentre una precedente terapia con insulina sembra diminuire il rischio.

Considerato, quindi, che gli SGLT-2 sembrano associati ad un rischio di DKA quasi tre volte superiore rispetto ai DPP-4, l'invito è quello di prestare la massima attenzione nel monitoraggio del paziente avviato al trattamento con glifozine per un'eventuale insorgenza di chetoacidosi diabetica.

Approfondimento:

Ann Intern Med. 2020;173:417-25. doi:10.7326/M20-028.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

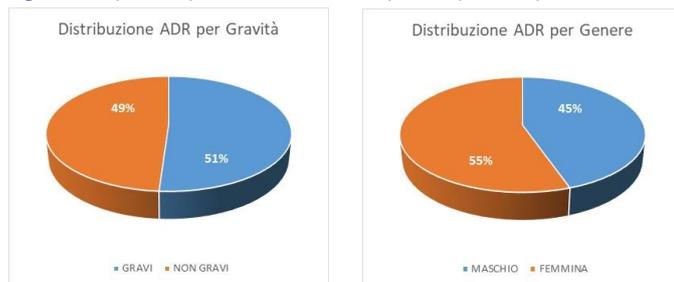
ASL VC: i dati definitivi di farmacovigilanza del 2019.

Successivamente alla pubblicazione del Rapporto di Farmacovigilanza 2019 della Regione Piemonte, è stato redatto anche l'analogo documento relativo alla ASL VC, i cui dati erano già stati anticipati nel numero del bollettino di dicembre 2019.

Sono 141 le segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaco (ADR) inserite nella Rete Nazionale di farmacovigilanza da parte del Responsabile Locale (RLF) della ASL VC nell'anno 2019, per un tasso annuo di segnalazione di 839 segnalazioni per milione di abitanti (s/Ma). Questo valore si è assestato ben al di sopra del gold standard OMS (fissato a 300 s/Ma) e al di sopra del tasso regionale (660 s/Ma), ma al di sotto del tasso di segnalazione nazionale (1.131 s/Ma).

Si osserva sostanzialmente un aumento dell'attività di segnalazione rispetto al 2018 (+30%), nettamente maggiore in termini numerici rispetto a Piemonte (+7%) e Italia (+6%). L'ASL VC si colloca al settimo posto nel ranking regionale per numero di segnalazioni inserite, classifica guidata dalla ASL Città di Torino con 579 report.

Come indicato dai grafici, i medici ospedalieri contribuiscono con l'87% al totale delle segnalazioni; i casi segnalati sono in leggera maggioranza gravi e ad essere colpite sono principalmente le femmine. Il 57% della popolazione colpita appartiene alla classe d'età di 65 anni e oltre. Ciò ad indicare che i soggetti più a rischio di ADR sono le donne e gli ultra 65enni; le prime perché non rappresentate sufficientemente negli studi clinici pre-registrazione e gli ultimi perché più facilmente sottoposti a politerapia.



ASL VC
 S.S. Risk Management
 Responsabile dr. Germano Giordano
 c.so M. Abbiate, 21
 13100 VERCELLI

Telefono:
 +39 0161 593120

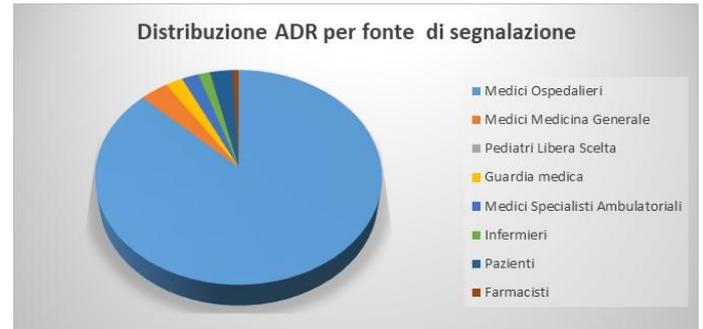
Fax:
 +39 0161 593501

Posta elettronica:
 farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:
 dott. Roberto Corgnati

Per le modalità di segnalazione, per scaricare i modelli e per le possibilità di trasmissione, visitate il nostro sito Web al seguente indirizzo:

<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>



Maggior numero di segnalazioni per i farmaci della classe "sangue e organi emopoietici", seguiti dai farmaci del "sistema nervoso" e poi dagli "antimicrobici generali per uso sistemico". Tra i primi, 24 segnalazioni riguardano gli antitrombotici mentre, tra gli ultimi, 12 segnalazioni per gli antibiotici per uso sistemico e 9 quelle a carico di vaccini. Primi cinque principi attivi per numero di segnalazioni sono: rivaroxaban (n=12; di cui 10 gravi), amoxicillina+acido clavulanico (10; 1), iopromide (8; 1), sertralina (8; 5) e furosemide (5; 0).

Interessante l'associazione sertralina/antitrombotico (warfarin, rivaroxaban e ticagrelor) che ha causato aumento di INR, melena e anemia; ad indicare l'aumento del rischio di sanguinamento.

Tra le ADR più segnalate 25 casi hanno riportato eritema o eruzione cutanea, 15 reazione allergica, 13 emorragia gastrointestinale, 12 nausea, 11 anemia, 11 vomito, 8 astenia e 3 prurito.

Sostanzialmente bene l'aumento dell'attività di segnalazione ma insufficiente la quota di report provenienti dal territorio e, in particolare, dai Pediatri di Libera Scelta, a dimostrare poca sensibilità rispetto alla sicurezza sia dei farmaci per uso pediatrico sia dei vaccini.

Approfondimento:

<http://www.aslvc.piemonte.it/images/downloads/servizi-prestazioni/Farmacovigilanza/Rapporti/Relazione-Farmacovigilanza-2019.pdf>

Si incoraggia la segnalazione di tutte le sospette reazioni avverse a farmaci, inclusi i vaccini, i prodotti da banco, i rimedi erboristici ed i prodotti delle medicine alternative.

In modo particolare, si richiede la segnalazione di:

- tutte le sospette reazioni avverse ai farmaci di nuova immissione in commercio;
- tutte le sospette reazioni dovute ad interazione farmacologica;
- tutte le sospette reazioni che hanno causato morte o hanno messo in pericolo la vita del paziente, richiesto un ricovero ospedaliero o prolungato una degenza in ospedale, o che hanno determinato invalidità o comportato un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;
- errori terapeutici e near misses.

Edizione redatta da: Roberto Corgnati, Damiana Mazzei

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 4, No. 9, Novembre 2020.



Il punto sui vaccini anti SARS-CoV-2.

L'attuale pandemia da SARS-CoV-2 è ancora lungi dall'essere sotto controllo, avendo già fatto registrare oltre 1 milione di morti. Se da un lato lo scenario senza precedenti della pandemia richiede considerazioni specifiche sui requisiti regolatori per l'approvazione dei vaccini, dall'altro, i benefici e i rischi dei vaccini per COVID-19 devono essere adeguatamente valutati sulla base di informazioni dettagliate su produzione, dati non clinici e sperimentazioni cliniche ben designate.

Data la natura globale della pandemia e la necessità di garantire che gli sviluppatori di vaccini generino prove solide che soddisfino i requisiti regolatori a livello globale, l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e le agenzie regolatorie internazionali (ICMRA) hanno concordato i principi chiave per il disegno degli studi per COVID-19. Sono state adottate procedure che consentono la revisione ciclica dei dati sulla qualità come pure dei dati non clinici e clinici presentati alle autorità regolatorie dell'UE.

L'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) nell'UE può essere concessa ove sia dimostrato che i benefici del vaccino superano i rischi noti o potenziali.

La revisione ciclica (rolling review) è uno degli strumenti regolatori di cui l'EMA si serve per accelerare la valutazione di un medicinale o vaccino promettenti durante un'emergenza sanitaria pubblica. Di norma, tutti i dati sull'efficacia, la sicurezza e la qualità di un medicinale e tutti i documenti richiesti devono essere presentati all'inizio della valutazione nell'ambito di una domanda formale di autorizzazione all'immissione in commercio. Nel caso della revisione ciclica, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA provvede ad esaminare i dati non appena diventano disponibili dagli studi in corso, prima di stabilire se la domanda completa di AIC possa essere presentata dall'azienda.

L'avvio della revisione ciclica rappresenta l'inizio della valutazione scientifica, da parte del comitato, del primo set di dati sul vaccino provenienti da studi di laboratorio (dati non clinici). Tuttavia, ciò non significa che si possano già trarre conclusioni sulla sua sicurezza ed efficacia, dal momento che gran parte dei dati deve ancora essere presentata. La decisione del CHMP di avviare la revisione ciclica del vaccino si basa sui risultati preliminari di studi non clinici e di studi

Ultima ora: linee guida AIFA.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato le linee guida sull'utilizzo dei farmaci in riferimento ai trattamenti utilizzabili nei pazienti COVID-19, sia per quanto attiene il setting ospedaliero sia per quello domiciliare.

Principi di gestione COVID-19 nel setting domiciliare:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1269602/SOC_territoriale_09.12.2020.pdf

Trattamenti utilizzabili nel setting ospedaliero:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1269602/SOC_ospedaliera_09.12.2020.pdf

In questo numero

Il punto sui vaccini anti SARS-CoV-2.	1
ULTIMA ORA: linee guida AIFA farmaci COVID-19.	1
Remdesivir: scheda informativa AIFA aggiornata.	2
Lopinavir/ritonavir nella COVID-19.	2
Darunavir/cobicistat nella COVID-19.	2
Aggiornamenti su cloroquina e idrossicloroquina.	3
Uso delle eparine nei pazienti adulti COVID-19.	3
Azitromicina nella terapia della COVID-19.	3
Corticosteroidi nei pazienti adulti con COVID-19.	4

clinici preliminari che suggeriscono che il vaccino induce la produzione di anticorpi e cellule del sistema immunitario che colpiscono il virus.

Al momento sono ancora in corso studi clinici di grandi dimensioni che coinvolgono diverse migliaia di persone e i cui risultati saranno disponibili nelle settimane e nei mesi a venire. Questi risultati forniranno informazioni sull'efficacia del vaccino in termini di protezione contro il COVID-19 e saranno valutati in cicli successivi di revisione. Saranno inoltre esaminati tutti i dati disponibili sulla sicurezza del vaccino derivanti dagli studi clinici, nonché i dati sulla sua qualità (composizione, processo di produzione, stabilità e condizioni di conservazione).

La revisione ciclica proseguirà fino a quando non saranno disponibili sufficienti prove a sostegno della domanda formale di AIC.

EMA completerà la valutazione nel rispetto dei propri usuali standard di qualità, sicurezza ed efficacia. Sebbene non sia ancora possibile prevedere la tempistica complessiva della revisione, la procedura dovrebbe essere più breve rispetto a quella ordinaria, grazie al tempo risparmiato durante la revisione ciclica.

I vaccini inseriti in rolling review sono stati quelli sviluppati da: AstraZeneca/Università di Oxford, BioNTech/Pfizer, Moderna Biotech Spain e Janssen Vaccines & Prevention. Ad oggi, sono state avanzate domande di AIC ad EMA relativamente ai prodotti di BioNTech/Pfizer e Moderna Biotech.

Sondaggio sulla farmacovigilanza.

È stata realizzata un'indagine di opinione al fine di rilevare il punto di vista dei lettori del bollettino sulle attività di farmacovigilanza. Chiediamo pochi minuti di tempo per compilare il questionario che, ovviamente, sarà anonimo; le risposte costituiscono per noi una fonte d'informazione utile per il futuro. Grazie.

Segui il link o inquadra il QR-Code per accedere al sondaggio.

https://docs.google.com/forms/d/ej1FAIpQLSex6oaPgTD-ToQaST3k8QhXq5A7xzzRtda5K612_rXpLS8hzQ/viewform?usp=sf_link

https://docs.google.com/forms/d/ej1FAIpQLSex6oaPgTD-ToQaST3k8QhXq5A7xzzRtda5K612_rXpLS8hzQ/viewform?usp=sf_link



SCAN ME

Farmacovigilanza Flash è un bollettino che si occupa di sicurezza dei farmaci. È lo strumento utilizzato dall'Ufficio Farmacovigilanza della ASL VC per raggiungere gli operatori sanitari dell'azienda, con l'obiettivo di diffondere informazioni sui rischi correlati all'uso dei farmaci, comunicare i provvedimenti regolatori e promuovere la segnalazione delle sospette reazioni avverse.



Remdesivir: scheda informativa AIFA aggiornata.

Remdesivir (Veklury® 100 mg) è il primo farmaco antivirale ad aver ottenuto l'autorizzazione dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) con indicazione specifica per il "trattamento della malattia da COVID-19 negli adulti e negli adolescenti (età ≥ 12 anni e peso ≥ 40 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare". Il farmaco è stato registrato con procedura "subordinata a condizioni", ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati.

Remdesivir è un profarmaco analogo nucleotidico all'adenosina che viene metabolizzato nelle cellule ospiti per formare il metabolita trifosfato nucleosidico farmacologicamente attivo. Il metabolita agisce come analogo dell'adenosina trifosfato (ATP) e compete con il substrato naturale dell'ATP per l'incorporazione delle catene di RNA nascente da parte della RNA-polimerasi RNA-dipendente del SARS-CoV-2, causando la terminazione della catena ritardata durante la replicazione dell'RNA virale.

Il dosaggio raccomandato di remdesivir nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg è: giorno 1 – singola dose di carico di remdesivir 200 mg somministrata tramite infusione endovenosa; dal giorno 2 in poi – 100 mg somministrati una volta al giorno tramite infusione endovenosa. Gli studi finora condotti non hanno evidenziato una differenza in termini di efficacia per il trattamento a 5 giorni ed il trattamento a 10, sia nei pazienti con malattia moderata sia nella coorte di malattia severa.

Il farmaco non è raccomandato in pazienti con funzionalità renale fortemente compromessa (eGFR < 30 mL/min) e non deve essere



usato in pazienti che presentano livelli di ALT ≥ 5 volte il limite superiore della norma al basale.

I principali rischi connessi all'utilizzo del farmaco sono rappresentati da una possibile tossicità epatica e renale. A causa dell'antagonismo osservato in vitro, l'utilizzo concomitante di remdesivir e cloroquina fosfato o idrossicloroquina solfato non è raccomandato.

EMA ha richiesto i dati completi dello studio "Solidarity"; una volta disponibili, saranno valutati i risultati, al fine di procedere ad eventuali modifiche all'autorizzazione, se necessarie.

Scheda Informativa AIFA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/remdesivir_update01_24.11.2020.pdf.



Lopinavir/ritonavir: terapia dei pazienti adulti con COVID-19.

Lopinavir è un inibitore delle proteasi potenziato con ritonavir che ne migliora il profilo farmacocinetico e, inibendo il citocromo P450, isoenzima 3A4, ne rallenta il metabolismo e incrementa la sua esposizione farmacologica. L'associazione si è dimostrata efficace nell'ambito della ART (AntiRetroviral Therapy) per il trattamento dell'HIV (Human immunodeficiency virus).

Nelle prime fasi dell'epidemia l'uso off-label di lopinavir/ritonavir è stato consentito, sulla base dei dati preliminari disponibili, unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19.

Mentre il primo studio pubblicato poneva dei dubbi rispetto all'utilizzo del lopinavir/ritonavir in pazienti COVID-19 con un quadro clinico grave e instabile (SaO₂ < 94%, necessità di ricorrere all'ossigenoterapia o a tecniche di ventilazione meccanica e che hanno manifestato i sintomi della patologia da più di 12 giorni), la sospensione del braccio di trattamento con questo farmaco nello studio RECOVERY porta ad una riconsiderazione generale del suo profilo beneficio rischio, in tutti i pazienti con COVID 19.

Infatti, al momento, l'insieme delle prove di efficacia indica che la somministrazione di lopinavir/ritonavir non è associabile ad un beneficio clinico rispetto alla terapia ordinaria. Pur non escludendo la possibile esistenza di specifiche sottopopolazioni di pazienti che possano in qualche modo beneficiare di tale trattamento, il quadro di incertezza suggerisce di attendere ulteriori risultati prima di raccomandarne l'uso al di fuori di un contesto sperimentale.

Scheda Informativa AIFA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/lopinavir_ritonavir_17.07.2020.pdf.



Darunavir/cobicistat: terapia dei pazienti adulti con COVID-19.

Darunavir è un inibitore delle proteasi potenziato con cobicistat. Diversi inibitori delle proteasi attualmente utilizzati per la terapia dell'HIV possono, legandosi e inattivando le proteasi 3CLpro e PL2pro, inibire la replicazione virale; la proteasi 3CLpro è un obiettivo molecolare essenziale anche per la replicazione dei coronavirus.

Nelle prime fasi dell'epidemia l'uso off-label di darunavir/cobicistat è stato consentito, in alternativa a lopinavir/ritonavir, unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19. Alla luce delle attuali evidenze di letteratura, l'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) ha deciso la sospensione dell'autorizzazione all'utilizzo off-label del farmaco al di fuori degli studi clinici. In questa fase di emergenza, l'uso terapeutico di darunavir/cobicistat può essere considerato, in alternativa a lopinavir/ritonavir, esclusivamente all'interno di studi clinici e solo quando quest'ultimo non è tollerato per diarrea.

Non è consigliabile l'associazione di darunavir/cobicistat con idrossicloroquina né l'eventuale aggiunta di azitromicina.

Il farmaco non è raccomandato in pazienti con clearance della creatinina < 70 mL/ml o nel caso di insufficienza epatica grave (Classe C di Child-Pugh). Darunavir/cobicistat inibisce CYP3A, isoforma del citocromo P450; la somministrazione con altri medicinali metabolizzati principalmente da CYP3A può produrre un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi ultimi aumentandone gli effetti o gli eventi avversi.

Scheda Informativa AIFA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/darunavir_cobicistat_17.07.2020.pdf.

**Aiutaci a rendere
i farmaci più sicuri.**

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)

Segnalare una sospetta ADR contribuisce a raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza d'uso dei farmaci. Usa www.vigifarmaco.it.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

Idrossiclorochina nel COVID-19: aggiornamento della scheda AIFA.



Alla luce delle evidenze che si sono progressivamente accumulate e che dimostrano la completa mancanza di efficacia a fronte di un aumento di eventi avversi, seppur non gravi, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) conferma la sospensione dell'autorizzazione all'utilizzo off-label dell'idrossiclorochina (HCO) nella pratica clinica sia per l'uso terapeutico sia per l'uso profilattico.

Poiché la maggior parte delle evidenze sono state prodotte nel setting ospedaliero, AIFA non ritiene utile né opportuno autorizzare nuovi studi clinici nei pazienti ricoverati.

L'utilizzo nei pazienti a domicilio di bassa gravità e nelle fasi iniziali della malattia, per i quali al momento esistono dati che, ancorché negativi, sono ancora limitati, può essere consentito solo nell'ambito di studi clinici randomizzati controllati.

L'utilizzo di dosi elevate di HCO aumenta il rischio di eventi avversi; per tale ragione, anche nell'ambito di eventuali studi clinici, si raccomanda di utilizzare il dosaggio più basso e per il minor tempo possibile (5-7 giorni).

È essenziale che gli eventuali studi clinici prevedano opportune misure di minimizzazione dei rischi e un attento

monitoraggio dei seguenti aspetti:

- prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito e/o con fattori di rischio noti che possono prolungare tale intervallo come: scompenso cardiaco, IMA, bradicardia (<50 bpm), precedenti aritmie ventricolari, ipokaliemia e/o ipomagnesemia non corrette;
- ipoglicemia, anche in assenza di terapia ipoglicemizzante;
- insufficienza epatica o renale;
- deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), porfiria, psoriasi.

Dalla scheda tecnica, le principali interazioni riguardano: digossina (aumenta le concentrazioni plasmatiche); ipoglicemizzanti (diminuisce la glicemia); farmaci che prolungano il QT (antiaritmici, antidepressivi triciclici, antipsicotici, alcuni antifettivi); antiepilettici; ciclosporina.

Il Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha recentemente raccomandato di aggiornare le informazioni sui farmaci contenenti cloroquina (CQ) o HCO, a seguito di una revisione di tutti i dati disponibili che hanno confermato un collegamento tra l'uso di questi medicinali e il rischio di disturbi psichiatrici e



comportamento suicidario.

La revisione è stata avviata nel maggio 2020 dopo che l'EMA era stata informata dall'Agenzia spagnola dei medicinali (AEMPS) di sei casi di disturbi psichiatrici in pazienti con COVID-19 a cui erano state somministrate dosi di HCO superiori a quelle autorizzate.

I pazienti che usano medicinali a base di CQ o HCO che manifestano problemi di salute mentale (pensieri irrazionali, ansia, allucinazioni, sensazione di confusione o depressione, inclusi pensieri di autolesionismo o suicidio), o i loro caregivers, devono contattare immediatamente un medico.

Scheda Informativa AIFA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Idrossiclorochina+update04_25.11.2020.pdf

Uso delle eparine nei pazienti adulti COVID-19.



L'uso delle eparine a basso peso molecolare (EBPM) nella profilassi degli eventi tromboembolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta allettato o con ridotta mobilità è raccomandato dalle principali LG in assenza di controindicazioni. Ciò si applica, sia a pazienti ricoverati, sia a pazienti gestiti a domicilio o nell'ambito di case di riposo o RSA.

L'uso a dosi intermedie/terapeutiche nei casi gravi di COVID-19, classificabili nella fase IIB o III dell'evoluzione clinica della malattia, può essere considerato valutando il rapporto tra i benefici e i rischi nel singolo paziente. In particolare, livelli di D-dimero molto superiori alla norma (4-6 volte) e/o un punteggio dello score SIC ≥ 4 , ferritina elevata (>1000mcg/L) o un BMI elevato (>30) sembrano indicare condizioni nelle quali l'utilizzo di dosi intermedie/elevate di EBPM o delle eparine on frazionate correla con il beneficio clinico, anche se non esistono prove da RCT (studi clinici controllati).

Tra gli eventi avversi comuni a tutte le EBPM: emorragia, trombocitopenia, trombocitosi, reazione allergica, cefalea, aumento degli enzimi epatici, orticaria, prurito, eritema, ematomi, dolore o altre reazioni nel sito di iniezione.

Non sono descritte significative interazioni con farmaci utilizzati in sperimentazione nella CoViD-19, ma non ne è raccomandato l'uso in concomitanza con altri farmaci anticoagulanti ed è raccomandata cautela in associazione con farmaci antiaggreganti.

Scheda Informativa AIFA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Eparine_update_01_24.11.2020.pdf

Azitromicina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19.



La mancanza di un solido razionale e l'assenza di prove di efficacia nel trattamento di pazienti COVID-19 non consente di raccomandare l'utilizzo dell'azitromicina, da sola o associata ad altri farmaci con particolare riferimento all'idrossiclorochina (HCO), al di fuori di eventuali sovrapposizioni batteriche.

L'uso dell'azitromicina per indicazioni diverse da quelle registrate può essere considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici randomizzati. Gli usi non previsti dalle indicazioni autorizzate e non raccomandati, restano una responsabilità del prescrittore e non sono a carico del SSN.

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha richiamato i prescrittori e i pazienti sul fatto che l'associazione di cloroquina (CQ) e (HCO) con azitromicina può provocare esacerbazione delle stesse reazioni avverse. La Food & Drug Administration (FDA) ha avvisato di essere a conoscenza di segnalazioni di gravi problemi del ritmo cardiaco in pazienti con COVID-19 trattati con HCO o CQ, spesso in associazione con azitromicina e con altri medicinali che prolungano il QT, specialmente in pazienti con insufficienza renale. Tali segnalazioni di reazioni avverse includono tachicardia o fibrillazione ventricolare o torsades de pointes e comprendono alcuni casi fatali.

World Health Organization (WHO) ha ricordato che gli antibiotici non devono essere usati come mezzo di prevenzione o trattamento di COVID-19.

Scheda Informativa AIFA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/azitromicina_05.05.2020.pdf

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!



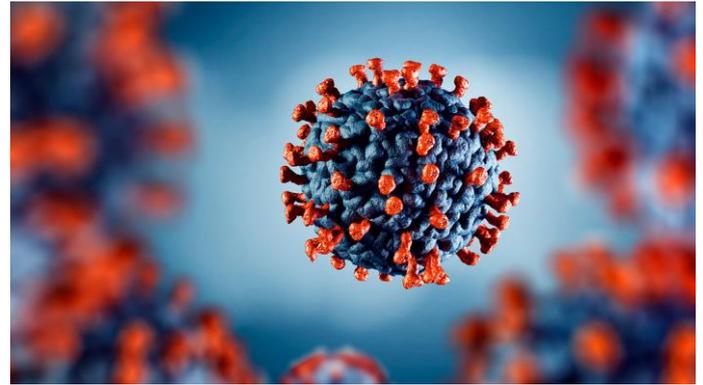
Corticosteroidi nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19.

I corticosteroidi sono medicinali di sintesi che imitano l'azione di ormoni naturali; hanno proprietà antinfiammatorie e regolano l'attività di metabolismo e sistema immunitario. Sono ampiamente usati nella pratica clinica corrente, ad esempio in caso di infiammazione cronica, reazioni allergiche e malattie autoimmuni. Il loro ruolo nel trattamento di infezioni gravi di origine batterica o virale è sempre stato controverso in letteratura.

A causa del loro potente effetto antinfiammatorio, i corticosteroidi sono stati utilizzati, da soli o associati agli antibiotici o ad altri trattamenti, in patologie strettamente correlate a COVID-19, tra cui SARS, MERS, influenza grave, polmonite acquisita in comunità, ARDS o sindrome da rilascio di citochine. Tuttavia, le prove a sostegno dell'uso di corticosteroidi in queste condizioni sono controverse a causa di vari motivi, tra cui la mancanza di studi controllati randomizzati sufficientemente potenti, l'eterogeneità delle popolazioni studiate e le modalità spesso inadeguate di registrare i dati riguardanti i dosaggi, la gravità della malattia di base, e gli effetti collaterali.

Sono al momento disponibili i dati relativi a 5 studi randomizzati controllati e a una meta-analisi condotta dal WHO; complessivamente, queste evidenze riportano un effetto protettivo dell'utilizzo dei corticosteroidi in termini di mortalità nei soggetti con patologia grave da COVID-19 in supplementazione di ossigeno, con e senza ventilazione meccanica. Sebbene i risultati più significativi siano stati ottenuti con il desametasone, in termini numerici il beneficio clinico è evidente anche con altre molecole, suggerendo un effetto complessivo di classe.

L'uso dei corticosteroidi è, pertanto, raccomandato nei soggetti ospedalizzati con malattia COVID-19 grave che necessitano di supplementazione di ossigeno, in presenza o meno di ventilazione meccanica (invasiva o non invasiva). Sulla base delle attuali conoscenze, nella popolazione suddetta l'uso dei corticosteroidi dovrebbe essere considerato uno standard di cura in quanto è l'unico trattamento che ha dimostrato un beneficio in termini di



riduzione della mortalità.

Come da indicazione del Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA), per il desametasone il dosaggio raccomandato negli adulti e negli adolescenti è di 6 mg una volta al giorno per un massimo di 10 giorni; assunto per via orale o somministrato tramite iniezione o infusione in vena.

Eventuali altri corticosteroidi dovrebbero essere utilizzati a dosaggi equivalenti; le linee-guida IDSA e l'AR-CHMP suggeriscono: metilprednisolone 32 mg, prednisone 40 mg, idrocortisone 160 mg.

La decisione dell'inizio della terapia con corticosteroidi deve essere basata su un'attenta valutazione del profilo beneficio/rischio nei singoli soggetti, prevedendo un accurato monitoraggio degli eventuali eventi avversi. Cautela nel caso di colite ulcerosa aspecifica con pericolo di perforazione; ascessi o altre infezioni piogeniche; diverticolite; anastomosi intestinali recenti; ulcera peptica in atto o latente; insufficienza renale; ipertensione; osteoporosi; miastenia grave, glaucoma.

Scheda Informativa AIFA:

https://www.aifa.gov.it/documents/2014/2/1123276/Corticosteroidi_06.10.2020.pdf

ASL VC

S.S. Risk Management
Responsabile dr. Germano Giordano
c.so M. Abbiate, 21
13100 VERCELLI

Telefono:

+39 0161 593120

Fax:

+39 0161 593501

Posta elettronica:

farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:

dott. Roberto Corgnati

Si incoraggia la segnalazione di tutte le sospette reazioni avverse a farmaci, inclusi i vaccini, i prodotti da banco, i rimedi erboristici ed i prodotti delle medicine alternative.

In modo particolare, si richiede la segnalazione di:

- tutte le sospette reazioni avverse ai farmaci di nuova immissione in commercio;
- tutte le sospette reazioni dovute ad interazione farmacologica;
- tutte le sospette reazioni che hanno causato morte o hanno messo in pericolo la vita del paziente, richiesto un ricovero ospedaliero o prolungato una degenza in ospedale, o che hanno determinato invalidità o comportato un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;
- errori terapeutici e near misses.

Per le modalità di segnalazione, per scaricare i modelli e per le possibilità di trasmissione, visitate il nostro sito Web al seguente indirizzo:

<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>

Edizione redatta da: Roberto Corgnati, Damiana Mazzei

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 4, No. 10, Dicembre 2020.



Vaccino BNT162b2: il trial clinico.

Il 18 novembre 2020 l'azienda farmaceutica Pfizer ha pubblicato sul proprio sito web i risultati preliminari del trial clinico di fase 3 "Study to Describe the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of RNA Vaccine Candidates Against COVID-19 in Healthy Individuals", uno studio randomizzato, controllato con placebo, in cieco, che ha valutato l'efficacia del vaccino BNT162b2 in individui sani. Il 10 dicembre 2020, i risultati dello studio sono stati pubblicati su The New England Journal of Medicine con l'articolo "Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine" (DOI: 10.1056/NEJMOa2034577).

La sperimentazione clinica di fase 3 del vaccino BNT162b2 è iniziata il 27 luglio e ha coinvolto 44.820 soggetti (37.706 soggetti hanno ricevuto la prima dose di vaccino o di placebo e 37.086 la seconda dose) in sei Paesi (Stati Uniti, Germania, Turchia, Sud Africa, Brasile e Argentina). Circa il 42% dei partecipanti a livello globale e il 30% dei partecipanti statunitensi appartenevano a gruppi etnici e razziali diversi; il 42% dei partecipanti globali e il 45% dei partecipanti degli Stati Uniti presentavano un'età compresa tra 56 e 85 anni (mediana 52). La mediana del tempo di follow-up è risultata di 2 mesi.

Il trial ha dimostrato un'efficacia del 95% contro COVID-19 a partire dal 28° giorno dopo la somministrazione della prima dose di vaccino; sono stati valutati 170 casi confermati di COVID-19, di cui 162 sono stati osservati nel gruppo placebo, mentre 8 sono stati osservati nel gruppo che aveva ricevuto il vaccino BNT162b2. Quando i partecipanti sono stati stratificati per età, l'efficacia osservata negli adulti di età superiore a 65 anni è risultata superiore al 94%.

In un sottogruppo randomizzato di 8.183 soggetti, gli eventi avversi sollecitati più comuni sono state reazioni nel sito di iniezione (84,1%), affaticamento (62,9%), mal di testa (55,1%), dolore muscolare (38,3%), brividi (31,9%), dolore articolare (23,6%), febbre (14,2 %). L'inizio mediano delle reazioni locali nel gruppo vaccino è stato il giorno della vaccinazione, la gravità da lieve a moderata e la durata mediamente tra 1 e 2 giorni. L'insorgenza mediana di eventi avversi sistemici nel gruppo sottoposto a vaccinazione in generale è

In questo numero

Vaccino BNT162b2: il trial clinico.	1
Cos'è l'AIC condizionata.	1
Il vaccino COVID-19 di Pfizer-BioNTech.	2
Istruzioni operative per l'allestimento del vaccino.	2
Scheda informativa per i destinatari del vaccino.	3
Il monitoraggio continuo della sicurezza.	4

stata di 1-2 giorni dopo una delle due dosi ed è durato mediamente 1 giorno. La frequenza e la gravità degli eventi avversi sistemici erano maggiori nei gruppi di età più giovane rispetto a quelli più anziani. All'interno di ciascun gruppo di età, la frequenza e la gravità degli eventi avversi sistemici erano maggiori dopo la seconda dose rispetto alla prima dose, ad eccezione di vomito e diarrea, che erano generalmente simili indipendentemente dalla dose. Per entrambi i gruppi di età gli eventi avversi più comuni erano affaticamento, mal di testa e dolore muscolare di nuova insorgenza o peggiorato. Gli eventi avversi di grado 3 con frequenza superiore al 2% sono stati: affaticamento (3,8%) e mal di testa al (2,0%).

Sulla totalità dei soggetti arruolati, il 21% dei vaccinati ha segnalato spontaneamente un evento avverso ritenuto correlato, rispetto al 5% del gruppo placebo; pochi quelli gravi. Sessantaquattro vaccinati (0,3%) e 6 destinatari di placebo (0,1%) hanno riportato linfadenopatia. Quattro eventi avversi gravi correlati sono stati segnalati tra i vaccinati; due decessi nel gruppo vaccino e quattro nel gruppo placebo, nessuno correlato al prodotto ricevuto.

Con l'eccezione di una reattogenicità più frequente, generalmente da lieve a moderata nei partecipanti di età <55 anni, il profilo di sicurezza di BNT162b2 era generalmente simile per gruppi di età, sesso, gruppi etnici e razziali, partecipanti con o senza comorbidità mediche e partecipanti con o senza evidenza di una precedente infezione da SARS-CoV-2 al momento dell'arruolamento.

Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) subordinata a condizioni.

Nell'interesse della salute pubblica, ai richiedenti può essere concessa, da parte di EMA, un'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni, per medicinali che rispondono alle esigenze mediche non soddisfatte dei pazienti, se il beneficio della disponibilità immediata supera il rischio di dati meno completi di quelli normalmente richiesti, sulla base dell'ambito e dei criteri definiti nella legislazione e nelle linee guida.

Le autorizzazioni all'immissione in commercio condizionate possono essere concesse se il CHMP rileva che tutti i seguenti requisiti sono soddisfatti: il rapporto rischi/benefici del prodotto è positivo; è

probabile che il richiedente sarà in grado di fornire dati completi; le esigenze mediche non soddisfatte saranno soddisfatte; **il vantaggio per la salute pubblica della disponibilità immediata del medicinale sul mercato supera i rischi dovuti alla necessità di ulteriori dati.**

Le autorizzazioni all'immissione in commercio condizionate sono valide per un anno e possono essere rinnovate annualmente. Il titolare sarà tenuto a completare obblighi specifici (studi in corso o nuovi, raccolta di informazioni di sicurezza) al fine di fornire dati completi che confermino che il rapporto rischi / benefici è positivo.

L'autorizzazione subordinata a condizioni potrà diventare definitiva.

Farmacovigilanza Flash è un bollettino che si occupa di sicurezza dei farmaci. È lo strumento utilizzato dall'Ufficio Farmacovigilanza della ASL VC per raggiungere gli operatori sanitari dell'azienda, con l'obiettivo di diffondere informazioni sui rischi correlati all'uso dei farmaci, comunicare i provvedimenti regolatori e promuovere la segnalazione delle sospette reazioni avverse.

Comirnaty®: il vaccino COVID-19 di Pfizer-BioNTech (BNT162b2).

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha autorizzato il primo vaccino per prevenire la malattia da SARS-CoV-2. Si tratta del vaccino Pfizer-BioNTech, basato sull'antigene della glicoproteina spike (S) di SARS-CoV-2 codificato dall'RNA, formulato in nanoparticelle lipidiche (LNP), che ne permettono l'ingresso nella cellula ospite. In Europa, è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni, a differenza degli Stati Uniti, dove è stato autorizzato l'uso del prodotto con una procedura di emergenza.

L'indicazione d'uso del vaccino prevede "l'immunizzazione attiva per la prevenzione del COVID-19 causato da SARS-CoV-2 in individui di età pari o superiore a 16 anni".

Il vaccino COMIRNATY® viene fornito come sospensione congelata in flaconcini a dose multipla; ogni flaconcino deve essere diluito e, dopo la diluizione, conterrà 5 dosi da 0,3 mL per dose. Il prodotto non contiene conservanti.

Ogni dose da 0,3 ml del vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 contiene 30 mcg di un RNA messaggero modificato con nucleosidi (modRNA) che codifica per la glicoproteina virale (S) di



SARS-CoV-2. Il vaccino provoca una risposta immunitaria all'antigene S, che protegge contro COVID-19.

Il regime di dosaggio proposto è di 2 dosi, 30 µg ciascuna, somministrate a 21 giorni di distanza. Il vaccino non deve essere somministrato a soggetti con anamnesi nota di una grave reazione allergica (es. anafilassi) a qualsiasi componente del prodotto.

Istruzioni operative per l'allestimento del vaccino Covid-19 BNT162b2.

Il vaccino COVID-19 mRNA BNT162b2 deve essere somministrato per via intramuscolare in un muscolo della parte superiore del braccio (muscolo deltoide) dopo la diluizione. Non iniettare il vaccino per via intravascolare, sottocutanea o intradermica.

Dispositivi necessari: siringa 3mL + ago 21G per la diluizione, siringa 1mL per prelievo e somministrazione della dose 0,3 mL, aghi per somministrazione 23G o 25G, alcool etilico 70%, guanti sterili e DPI.

	<p>Prima di estrarre l'ago pareggiare la pressione interna della fiala prelevando 1,8 mL di aria nella siringa diluente ormai vuota.</p>
	<p>Capovolgere delicatamente il flacone per 10 volte prima della diluizione. NON AGITARE. Il vaccino diluito dovrebbe presentarsi come una soluzione biancastra senza particolato visibile. Scartare il vaccino diluito se sono presenti particelle o alterazioni di colore.</p>
	<p><i>Trascrivere sul flacone la data e l'ora limite di utilizzo del vaccino diluito</i> (massimo 6 ore). Utilizzare immediatamente oppure conservare il flacone ad una temperatura compresa tra 2°C e 25°C. Se refrigerata, lasciare che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso. <i>Scartare ogni prodotto non utilizzato dopo 6 ore dall'avvenuta diluizione.</i></p>

<p>Scongelamento prima della diluizione</p>	
<p>No more than 2 hours at room temperature (up to 25°C / 77°F)</p>	<p>Le fiale congelate a -75°C devono essere trasferite a 2-8°C per lo scongelamento lento; una confezione da 195 fiale può richiedere 3 ore per scongelare. In alternativa, le fiale congelate possono essere scongelate per 30 minuti a massimo 25°C per l'utilizzo immediato. <i>Una volta scongelato, il vaccino non diluito può essere conservato per un massimo di 5 giorni a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C, ovvero fino a 2 ore a temperature non superiori a 25°C.</i> Attendere che la fiala raggiunga la temperatura ambiente prima di procedere con le operazioni di diluizione.</p>
<p>Gently x 10</p>	<p>Capovolgere delicatamente il flacone per 10 volte prima della diluizione. NON AGITARE. Il liquido deve presentarsi come una soluzione biancastra senza particolato visibile. Scartare il prodotto se sono presenti particelle o alterazioni di colore.</p>
<p>Diluizione</p>	
<p>1.8 mL of 0.9% sodium chloride injection</p>	<p>Il vaccino scongelato deve essere diluito nella sua fiala originale. Utilizzare una garza imbevuta di alcool etilico al 70% per disinfettare l'elastomero e <i>diluire con 1,8 mL di soluzione sterile iniettabile di sodio cloruro 0,9%</i>, utilizzando una siringa da 3mL con ago calibro 21 Gauge (o superiore) e tecnica asettica. La procedura di diluizione DEVE essere completata entro 2 ore dal momento in cui la fiala è stata scongelata o prelevata dal frigorifero.</p>

<p>Allestimento delle singole dosi da 0,3 mL di vaccino</p>	
<p>0.3 mL diluted vaccine</p>	<p>Il flacone contiene ora 5 dosi da 0,3 mL. Disinfettare la superficie della fiala con una garza imbevuta di alcool etilico 70% e poi <i>prelevare 0,45 mL</i>, utilizzando una siringa sterile da 1 mL con ago 23 o 25 G. <i>Eliminare tutte le bolle ed espellere il liquido in eccesso premendo lentamente lo stantuffo in modo che si allinei alla tacca che segna 0,3 mL sulla siringa.</i> Preparare tutte e 5 le siringhe in continuità. Cambiare l'ago per la somministrazione I.M.</p>

La singola dose di 0,3 mL conterrà 30 microgrammi di mRNA BNT162b2 incorporato in nanoparticelle lipidiche.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

Scheda informativa per i destinatari del vaccino e i loro caregivers.

Ti viene offerto il vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 per prevenire il coronavirus 2019 (COVID-19) causato da SARS-CoV-2. Questa scheda informativa contiene informazioni per aiutarti a comprendere i rischi e i benefici del vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19, che potresti ricevere perché attualmente è in corso una pandemia di COVID-19. È una tua scelta ricevere il vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19. Il vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 viene somministrato in una serie di 2 dosi, a 3 settimane di distanza, nel muscolo. Il vaccino potrebbe non proteggere tutti.

CHE COS'È LA COVID-19? La malattia COVID-19 è causata da un coronavirus chiamato SARS-CoV-2. Questo tipo di coronavirus non è mai stato osservato prima. Puoi contrarre COVID-19 tramite il contatto con un'altra persona che ha il virus. È prevalentemente una malattia respiratoria che può colpire altri organi. Le persone con COVID-19 hanno riportato una vasta gamma di sintomi, che vanno da sintomi lievi a malattie gravi. I sintomi possono comparire da 2 a 14 giorni dopo l'esposizione al virus. I sintomi possono includere: febbre o brividi; tosse; fiato corto; fatica; dolori muscolari o generalizzati; mal di testa; perdita del gusto o dell'olfatto; gola infiammata; congestione o naso che cola; nausea o vomito; diarrea.

CHE COS'È IL VACCINO PFIZER-BIONTECH COVID-19? Il vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 è un vaccino che potrebbe prevenire il COVID-19. L'Agenzia Europea dei medicinali ha autorizzato l'uso del vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 per prevenire il COVID-19 in individui di età pari o superiore a 16 anni. L'autorizzazione è stata rilasciata, nell'interesse della salute pubblica, poiché il beneficio della disponibilità immediata supera il rischio connesso alla disponibilità di dati non ancora completi.

CHE COSA DOVRESTI COMUNICARE AL PERSONALE SANITARIO PRIMA DI OTTENERE IL VACCINO PFIZER-BIONTECH COVID-19? Informa il personale che ti fornirà la vaccinazione di tutte le tue condizioni mediche, incluso se: • hai qualche allergia • hai la febbre • hai una malattia emorragica o stai assumendo un anticoagulante • sei immunocompromesso o assumi un medicinale che influisce sul sistema immunitario • sei incinta o stai pianificando una gravidanza • stai allattando • hai ricevuto un altro vaccino COVID-19.

CHI DOVREBBE RICEVERE IL VACCINO PFIZER-BIONTECH COVID-19? L'EMA ha autorizzato l'uso condizionato del vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 in individui di età pari o superiore a 16 anni.

CHI NON DOVREBBE RICEVERE IL VACCINO PFIZER-BIONTECH COVID-19? Non dovresti ottenere il vaccino se: • hai avuto una grave reazione allergica dopo una precedente dose di questo vaccino • hai avuto una grave reazione allergica a qualsiasi ingrediente di questo vaccino.

QUALI SONO I COMPONENTI DEL VACCINO PFIZER-BIONTECH COVID-19? Il vaccino Pfizer BioNTech COVID-19 include i seguenti componenti: mRNA, lipidi ((4-idrossibutil) azandiil) bis (esano-6,1-diil) bis (2-hexyldecanoate), 2 [(polietilenglicole) -2000] - N, N-ditetradecilacetammide, 1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfolcolina e colesterolo), cloruro di potassio, fosfato di potassio monobasico, cloruro di sodio, fosfato di sodio dibasico diidrato e saccarosio.

COME VIENE SOMMINISTRATO IL VACCINO PFIZER-BIONTECH COVID-19? Il vaccino ti sarà somministrato tramite iniezione intramuscolare. La scheda di somministrazione del vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 è composta da 2 dosi somministrate a distanza di 3 settimane. Se ricevi una dose del vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19, dovresti ricevere una seconda dose dello stesso vaccino 21 giorni dopo per completare la serie di vaccinazioni.

IL VACCINO PFIZER-BIONTECH COVID-19 È STATO USATO PRIMA? Il vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 è un vaccino di nuova

immissione in commercio. Negli studi clinici, circa 20.000 persone di età pari o superiore a 16 anni hanno ricevuto almeno 1 dose del vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19.

QUALI SONO I BENEFICI DEL VACCINO PFIZER-BIONTECH COVID-19? In uno studio clinico in corso, il vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 ha dimostrato di prevenire il COVID-19 dopo 2 dosi somministrate a 3 settimane di distanza. La durata della protezione contro COVID-19 è attualmente sconosciuta.

IL VACCINO PFIZER-BIONTECH COVID-19 PUÒ RIDURRE LA TRASMISSIONE DEL VIRUS? L'impatto della vaccinazione sulla diffusione del virus SARS-CoV-2 nella popolazione generale non è ancora noto. Non si conosce ancora fino a che punto le persone vaccinate possano ancora essere in grado di diffondere il virus.

QUALI SONO I RISCHI DEL VACCINO PFIZER-BIONTECH COVID-19? Gli effetti collaterali che sono stati segnalati con il vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 includono: • dolore al sito di iniezione • stanchezza • mal di testa • dolori muscolari • brividi • dolori articolari • febbre • gonfiore al sito di iniezione • rossore al sito di iniezione • nausea • malessere generalizzato • ingrossamento dei linfonodi (linfadenopatia). Esiste una remota possibilità che il vaccino possa causare una grave reazione allergica. Una grave reazione allergica si verifica in genere da pochi minuti a un'ora dopo aver ricevuto una dose del vaccino. I segni di una grave reazione allergica possono includere: • respirazione difficoltosa • gonfiore del viso e della gola • battito cardiaco accelerato • eruzione cutanea su tutto il corpo • vertigini e debolezza. Raramente (1:1000) si può verificare paralisi facciale periferica acuta. Questi potrebbero non essere tutti i possibili effetti collaterali del vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19. Possono verificarsi effetti collaterali gravi e inaspettati. Il vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 è ancora in fase di monitoraggio negli studi clinici, e lo sarà per due anni. Comunque, al momento, i benefici del vaccino superano i rischi.

COSA DEVO FARE IN CASO DI EFFETTI AVVERSI? Se si verifica una grave reazione allergica, chiama il 118 o recati all'ospedale più vicino. Chiama il servizio vaccinazioni o il tuo medico se hai effetti collaterali che ti infastidiscono o non scompaiono. Segnala gli effetti collaterali del vaccino al Responsabile di Farmacovigilanza della tua ASL (0161 593120 – farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it) oppure direttamente on-line (www.vigifarmaco.it).

E SE DECIDO DI NON RICEVERE IL VACCINO PFIZER-BIONTECH COVID-19? È una tua scelta ricevere o meno il vaccino. Se decidi di non riceverlo, non cambierà le tue cure mediche standard.

SONO DISPONIBILI ALTRE SCELTE PER PREVENIRE COVID-19 OLTRE AL VACCINO PFIZER-BIONTECH COVID-19? Attualmente, non è disponibile un vaccino alternativo approvato per la prevenzione del COVID-19. L'EMA potrà autorizzare altri vaccini per prevenire COVID-19.

POSSO RICEVERE IL VACCINO PFIZER-BIONTECH COVID-19 CON ALTRI VACCINI? Non ci sono informazioni sull'uso del vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 con altri vaccini.

E SE SONO INCINTA O STO ALLATTANDO? Se sei incinta o stai allattando, discuti le tue opzioni con il tuo medico.

IL VACCINO PFIZER-BIONTECH COVID-19 POTRÀ PORTARMI LA COVID-19? No. Il vaccino non contiene virus e non può darti COVID-19.

CONSERVA LA TUA SCHEDA DI VACCINAZIONE. Quando ricevi la tua prima dose, riceverai una scheda di vaccinazione per ricordarti quando tornare per la seconda dose di vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19. Ricordati di portare la tua carta quando torni. Riceverai anche altro materiale utile per la segnalazione degli eventi avversi.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

Il monitoraggio continuo della sicurezza: la vaccinovigilanza.

Ogni volta che un nuovo farmaco viene autorizzato all'immissione in commercio ci sono sufficienti dati sulla sua efficacia ma il suo profilo di sicurezza non è completamente caratterizzato. Quando un nuovo farmaco viene autorizzato alla commercializzazione, comunque, i benefici superano i rischi conosciuti. Dal momento della sua commercializzazione, e soprattutto nei primi anni, ogni farmaco viene sottoposto a monitoraggio mediante la rilevazione di ogni evento avverso che si sospetta correlato al farmaco stesso.

Il vaccino COVID-19 è stato autorizzato con una procedura abbreviata a seguito della valutazione dei dati disponibili sull'efficacia e sulla sicurezza derivanti dagli studi clinici, nonché i dati sulla sua qualità (composizione, processo di produzione, stabilità e condizioni di conservazione). L'autorizzazione è stata rilasciata sulla base delle norme che regolano l'autorizzazione condizionata all'immissione in commercio (conditional marketing authorisation). Il titolare dell'autorizzazione ha l'obbligo di continuare a monitorare l'efficacia e la sicurezza del prodotto e di fornire i dati clinici all'Agenzia regolatoria (EMA).

EMA ha preparato un piano di monitoraggio della sicurezza per i vaccini COVID-19 che delinea le modalità con cui saranno raccolte e prontamente esaminate le nuove informazioni rilevanti che emergeranno dopo l'autorizzazione e l'utilizzo dei vaccini COVID-19 nella situazione pandemica.

Alla luce della limitatezza dei soggetti arruolati negli studi clinici pre-registrativi e della differenza delle caratteristiche dei soggetti arruolati nello studio e sottoposti a vaccinazione di massa, diventa importante raccogliere in modo strutturato prove di sicurezza ed efficacia nella popolazione generale, tramite i sempre più preziosi strumenti della real world evidence. I centri di farmacovigilanza sono un punto nevralgico di raccolta di questi dati e la vaccinovigilanza è lo strumento che lo permette.

Per vaccinovigilanza si intende l'insieme delle attività relative alla "raccolta, valutazione, analisi e comunicazione degli eventi avversi che seguono l'immunizzazione (Adverse Event Following

Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)

Immunization o AEFI)". Si tratta di un insieme complesso di attività finalizzate a valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla sicurezza dei vaccini e ad accertare che il rapporto beneficio/rischio si mantenga favorevole nel corso del tempo.

I medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare tempestivamente, gli eventi avversi da vaccini cui vengono a conoscenza nell'ambito della propria attività, in modo completo e secondo le modalità individuate. Inoltre, al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Tutti i pazienti hanno il diritto di segnalare gli effetti indesiderati di un vaccino direttamente alle autorità. È possibile segnalare un effetto indesiderato anche per conto di un assistito, come un figlio o un parente. In questo modo, il cittadino può partecipare direttamente al processo di valutazione continua del rapporto rischio/beneficio dei farmaci e dei vaccini in commercio.

La segnalazione si può effettuare compilando un apposito modulo cartaceo oppure direttamente on-line (www.vigifarmaco.it). Il modulo e le modalità di segnalazione si possono trovare nella pagina del sito web della ASL VC dedicata alla farmacovigilanza (<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>).

ASL VC

S.S. Risk Management
Responsabile dr. Germano Giordano
c.so M. Abbiate, 21
13100 VERCELLI

Telefono:

+39 0161 593120

Fax:

+39 0161 593501

Posta elettronica:

farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:

dott. Roberto Corgnati



**Inquadra il QR Code
per inviare una
segnalazione
attraverso
VIGIFARMACO**

Si incoraggia la segnalazione di tutte le sospette reazioni avverse a farmaci, inclusi i vaccini, i prodotti da banco, i rimedi erboristici ed i prodotti delle medicine alternative.

In modo particolare, si richiede la segnalazione di:

- tutte le sospette reazioni avverse ai farmaci di nuova immissione in commercio;
- tutte le sospette reazioni dovute ad interazione farmacologica;
- tutte le sospette reazioni che hanno causato morte o hanno messo in pericolo la vita del paziente, richiesto un ricovero ospedaliero o prolungato una degenza in ospedale, o che hanno determinato invalidità o comportato un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;
- errori terapeutici e near misses.

Per le modalità di segnalazione, per scaricare i modelli e per le possibilità di trasmissione, visitate il nostro sito Web al seguente indirizzo:

<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>

Edizione redatta da: Roberto Corgnati, Damiana Mazzei

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

