



ASL VC



NEW

FARMACOVIGILANZA FLASH



RISK
Management

RACCOLTA

VOLUME 6.

ANNO 2023.

**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.

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

Volume 6 • 2023 • Raccolta dei numeri



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 6, No. 1, Gennaio 2023.



Publicato l'AWaRe book di OMS sull'uso degli antibiotici.

L'obiettivo dell'AWaRe book è di fornire una breve guida clinica sulla gestione delle infezioni comuni, ivi comprese le raccomandazioni per il trattamento antibiotico empirico alla prima manifestazione clinica e quando sia invece appropriato un approccio "senza antibiotici". Il testo fornisce indicazioni sulla scelta degli antibiotici da utilizzare per trattare i patogeni batterici più probabili che causano infezioni negli adulti e nei bambini, il dosaggio e la durata del trattamento.

L'AWaRe book è destinato a tutti gli operatori sanitari che prescrivono e dispensano antibiotici, sia nell'assistenza sanitaria di base sia nelle strutture ospedaliere; l'AWaRe book non intende sostituire le linee guida e il giudizio clinico sulla prescrizione di antibiotici esistenti a livello locale e nazionale, ma fornire una guida semplice laddove non ve ne sia alcuna disponibile.

L'AWaRe book fornisce una guida sugli antibiotici di prima e seconda scelta per le infezioni comuni in linea con le raccomandazioni dell'EML (WHO Model List of Essential Medicines) e dell'EMLc (WHO Model List of Essential Medicines for Children).

L'OMS ha classificato gli antibiotici in quattro gruppi, **Access**, **Watch**, **Reserve** (AWaRe) e un quarto gruppo - Non Raccomandati. Oltre agli antibiotici nell'EML e nell'EMLc, più di 200 altri antibiotici sono stati ora classificati in gruppi AWaRe per contribuire allo sviluppo e all'attuazione delle politiche locali e nazionali.

Gli antibiotici **Access** hanno uno spettro di attività ristretto, basso costo, un buon profilo di sicurezza e un potenziale di resistenza generalmente basso. Sono raccomandati come opzioni di trattamento empirico di prima o seconda scelta per le infezioni comuni.

Gli antibiotici **Watch** sono antibiotici ad ampio spettro, generalmente più costosi e sono raccomandati solo come opzioni di prima scelta per i pazienti con manifestazioni cliniche più gravi o per infezioni in cui è più probabile che i patogeni siano resistenti agli antibiotici Access, come le infezioni delle alte vie urinarie (IVU).

Gli antibiotici **Reserve** sono antibiotici di ultima scelta usati per trattare le infezioni multifarmaco-resistenti.

Il sistema AWaRe è rappresentato anche come approccio "a semaforo": **Access = verde**, **Watch = giallo** e **Reserve = rosso**. Si possono usare grafici semplici "a semaforo" per mostrare le percentuali di antibiotici Access e Watch utilizzati in contesti come un ambulatorio pubblico o una farmacia o come parte del monitoraggio centrale del consumo di antibiotici.

L'utilizzo dell'AWaRe book è incoraggiato a livello nazionale, regionale e locale come base per lo sviluppo dei propri indicatori e obiettivi di qualità per ridurre in sicurezza i livelli totali di prescrizione

In questo numero.

L'AWaRe book sugli antibiotici.	1
Il Rapporto Vaccini 2021.	2
Caprelsa®: restrizione dell'indicazione.	2
Terlipressina: gravi reazioni avverse.	2
Finasteride 1mg e gravi disturbi sessuali.	3
Xalkori®: disturbi della visione in pediatria.	3
Imbruvica® e gravi eventi cardiaci.	3
Antidepressivi: sindrome astinenza nei neonati.	4

inappropriata di antibiotici per migliorare la sicurezza e la cura dei pazienti, riducendo al contempo le infezioni da germi resistenti e i costi per i pazienti e i sistemi sanitari.

La pubblicazione veicola diversi messaggi chiave; tra questi, nell'ambito della riduzione in sicurezza dell'uso di antibiotici, anche per far fronte al problema dell'antibiotico resistenza, si possono evidenziare:

- la maggior parte dei pazienti sani con infezioni comuni lievi può essere trattata senza antibiotici in quanto tali infezioni sono spesso autolimitanti e gli eventuali effetti indesiderati dei farmaci superano i benefici clinici;
- devono sempre essere considerati i rischi dell'assunzione di antibiotici quando questi non sono necessari, come effetti collaterali, reazioni allergiche, infezione da Clostridioides difficile e selezione di batteri resistenti;
- i pazienti trattati solo con cure sintomatiche (senza trattamento antibiotico) devono essere chiaramente informati in merito a quali segni di pericolo monitorare e cosa fare se si manifestano.

In riferimento alla gestione delle infezioni a basso rischio (lievi) nell'assistenza sanitaria di base, la maggior parte delle infezioni riscontrate in questo setting non sono causate da batteri (es. la maggior parte delle infezioni del tratto respiratorio ha eziologia virale), pertanto il paziente non trarrà beneficio dal trattamento antibiotico. Anche quando l'infezione ha eziologia batterica, molte infezioni sono spesso autolimitanti, con basso rischio di complicanze gravi, e il beneficio degli antibiotici è limitato, abbreviando in genere la durata dei sintomi solo di circa 1 o 2 giorni. La maggior parte dei pazienti sani con infezioni lievi possono essere trattati in sicurezza solo in modo sintomatico, con farmaci antinfiammatori, antidolorifici o di supporto. Ove opportuno, nell'AWaRe book vengono fornite indicazioni sulla diagnosi di infezioni lievi che possono essere trattate senza terapia antibiotica.

Manuale antibiotici AWaRe (The WHO AWaRe Antibiotic Book).

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1811463/Manuale_antibiotici_AWaRe.pdf

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.



AIFA pubblica il Rapporto Vaccini 2021.

Nel 2021, su un totale di circa 20,5 milioni di dosi somministrate in Italia per tutte le tipologie di vaccini – esclusi quelli anti-COVID-19 – sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza 18.060 segnalazioni, di cui 15.978 si riferiscono a sospetti eventi avversi verificatisi nel 2021, con un tasso di 78 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate. Le segnalazioni che riportano reazioni gravi correlabili al vaccino sono state 3,6 per 100.000 dosi.

I dati sono contenuti nel Rapporto Vaccini 2021 che descrive le attività di vaccinovigilanza condotte in Italia dall'AIFA in collaborazione con l'ISS e con il Gruppo di Vaccinovigilanza. Il Rapporto non include le segnalazioni sui vaccini anti-COVID-19.

Il numero di dosi somministrate nel 2021 è paragonabile a quello dell'anno precedente, ma si osserva per tutti i vaccini un incremento complessivo del tasso di segnalazione per dosi somministrate, riconducibile ai progetti di farmacovigilanza attiva.

Il contributo di questi studi, che forniscono il 77,1% delle segnalazioni, ha aumentato prevalentemente la frazione delle segnalazioni relative a eventi non gravi. Anche in presenza di una maggiore attenzione alla segnalazione, i tassi relativi alle segnalazioni gravi ritenute correlabili alla vaccinazione non subiscono sostanziali modifiche rispetto agli anni precedenti e gli eventi avversi gravi restano noti e costanti nel tempo.

Tra le sospette reazioni avverse osservate nel 2021 non sono emersi eventi indesiderati che possano modificare la valutazione del rapporto fra beneficio e rischio dei vaccini utilizzati. Si tratta infatti



di reazioni già riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo dei vaccini autorizzati in Italia. Inoltre, non sono stati osservati raggruppamenti temporali o geografici di segnalazioni, meritevoli di ulteriori approfondimenti.

Oltre all'analisi dettagliata delle sospette reazioni avverse per singola tipologia di vaccino, il Rapporto offre degli approfondimenti con due focus dedicati, rispettivamente, alle vaccinazioni nelle popolazioni fragili e alla vaccinazione contro il papilloma virus e i programmi di screening delle lesioni HPV correlate.

AIFA – Rapporto vaccini 2021

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1801920/Rapporto_Vaccini_2021.pdf



Caprelsa®: restrizione dell'indicazione terapeutica.

Nel 2012 è stata concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata (CMA) per Caprelsa® (vandetanib) per il trattamento del carcinoma midollare della tiroide (MTC) aggressivo e sintomatico in pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica non resecabile.

L'indicazione era basata sullo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo D4200C00058 (indicato come Studio 58).

Successivamente, al fine di caratterizzare meglio il rapporto rischio/beneficio nei pazienti con mutazione RET negativa, è stato condotto lo studio osservazionale D4200C00104 (OBS14778), ed è stata effettuata una nuova analisi dello stato RET nello studio 58, utilizzando le metodologie più recentemente sviluppate.

Alla luce dei dati raccolti si è evidenziata un'attività insufficiente di vandetanib in pazienti senza mutazioni RET identificate.

Pertanto, vandetanib non deve essere somministrato a pazienti nei quali lo stato della mutazione riarrangiata durante la trasfezione (RET) non è noto o è negativo.

Prima dell'inizio del trattamento con vandetanib, deve essere determinata la presenza di una mutazione RET mediante un test convalidato.

Per i pazienti attualmente in trattamento e per i quali lo stato RET rimane sconosciuto o è negativo, si raccomanda agli operatori sanitari di interrompere il trattamento con Caprelsa® tenendo conto del loro giudizio sulla risposta clinica dei pazienti e sul miglior trattamento disponibile.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.12.14_NII_Caprelsa-vandetanib_IT.pdf



Terlipressina: gravi reazioni avverse.

La terlipressina può causare insufficienza respiratoria grave o fatale in pazienti affetti da sindrome epatorenale di tipo 1 (HRS tipo 1) con una frequenza superiore rispetto a quella precedentemente nota e può aumentare il rischio di sepsi/shock settico.

La terlipressina deve essere evitata in pazienti con disfunzione renale avanzata (con livelli basali di creatinina [sCr] $\geq 5,0$ mg/dL), a causa della ridotta efficacia, dell'aumentata mortalità e dell'aumentato rischio di effetti avversi osservati in questi pazienti, a meno che non si ritenga che il beneficio superi i rischi.

Deve, inoltre, essere evitata in pazienti con insufficienza epatica acuta che insorge su una malattia epatica cronica (ACLF), di grado 3 e/o con un punteggio Model for End-stage Liver Disease (MELD) ≥ 39 , a causa della ridotta efficacia, dell'aumentata mortalità e dell'aumentato rischio di effetti avversi osservati in questi pazienti, a meno che non si ritenga che il beneficio superi i rischi.

I pazienti in cui insorgono difficoltà respiratorie o con un peggioramento dei problemi respiratori già esistenti devono essere stabilizzati prima della somministrazione della prima dose di terlipressina. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati durante il trattamento. Se i pazienti sviluppano sintomi respiratori, è necessario considerare una riduzione della dose di albumina umana, se utilizzata. Se i sintomi sono gravi o non si risolvono, la terlipressina deve essere interrotta.

È necessario monitorare attentamente i pazienti per segni e sintomi di infezione.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.12.01_NII_terlipressina_IT.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. Fallo on-line sul portale AIFA.

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



Finasteride 1mg e possibili disturbi sessuali e psichiatrici.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha richiamato l'attenzione su alcune importanti informazioni di sicurezza riguardanti i medicinali contenenti finasteride 1mg indicati per il trattamento dell'alopecia androgenetica.

Sono stati segnalati casi in cui i pazienti hanno riportato:

- disturbi sessuali tra cui disfunzione erettile, disfunzione eiaculatoria, dolore ai testicoli e diminuzione della libido;
- disturbi psichiatrici, come ansia, depressione o persino pensieri suicidi.

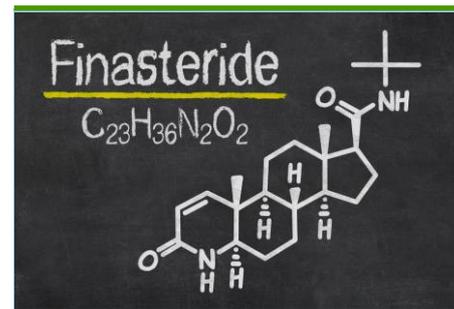
Disturbi che possono avere un importante impatto sulla vita sociale e personale.

Il tempo di comparsa dei sintomi sopra riportati può variare, da pochi giorni ad alcuni anni dopo l'inizio del trattamento. Anche la durata degli effetti avversi può variare ampiamente da paziente a paziente. Gli effetti avversi possono persistere dopo l'interruzione del trattamento e, in alcuni casi, per un periodo indefinito.

Dopo attenta diagnosi di alopecia androgenetica, prima di intraprendere una decisione terapeutica, si raccomanda di:

- acquisire un'anamnesi completa, che includa eventuali informazioni su malattie sia fisiche sia mentali (es. disturbi d'ansia e depressione) ed informazioni su eventuali trattamenti in corso (medicinali, integratori, ecc). Si sottolinea l'importanza di raccogliere informazioni su eventuali difficoltà psicologiche perché con l'assunzione di finasteride potrebbero manifestarsi sintomi psichiatrici che potrebbero, quindi, aggravare problemi esistenti;
- discutere con i pazienti dei benefici che ci si potrebbe aspettare dal trattamento con finasteride 1 mg e dei potenziali rischi, con particolare riferimento alla possibilità che si verificano disturbi sessuali e/o disordini psichiatrici e che tali eventi, in alcuni casi, possano persistere anche dopo l'interruzione della terapia.

È importante che i pazienti siano adeguatamente istruiti di rivolgersi immediatamente al proprio medico in caso di comparsa dei primi sintomi di disturbi sessuali e/o disordini psichiatrici; in questo caso si raccomanda l'interruzione del trattamento.



Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1135360/2022.11.30_Comunicazione_finasteride.pdf .

Comunicazioni di sicurezza precedentemente effettuate dall'Agenzia Italiana del Farmaco su finasteride 1mg:

- Novembre 2017: nuove informazioni di sicurezza riguardanti rari casi di depressione o ideazione suicidaria. (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241044/IT_NII_finasteride_1_mg_29.11.2017.pdf);
- Luglio 2018 Possibili rischi di disfunzione sessuale e disordini psichiatrici e raccomandazioni per informare i pazienti. (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Nota_Informativa_Importante_Finasteride_30.07.2018.pdf).



Xalkori®: disturbi della visione nei pazienti pediatrici.

Dal 28 ottobre 2022 Xalkori® (crizotinib) è anche indicato nei pazienti pediatrici (di età ≥ 6 e < 18 anni) in monoterapia per il trattamento di pazienti con con linfoma anaplastico a grandi cellule (Anaplastic Large Cell Lymphoma, ALCL) sistemico recidivante o refrattario positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico), o di pazienti con tumore miofibroblastico infiammatorio (Inflammatory Myofibroblastic Tumour, IMT) non resecabile positivo per ALK, recidivante o refrattario.

I disturbi della visione, che rappresentano un rischio noto con l'utilizzo di crizotinib, sono stati segnalati, nell'ambito degli studi clinici, nel 61% dei pazienti pediatrici con ALCL positivo per ALK di tipo sistemico recidivante o refrattario oppure con IMT non resecabile positivo per ALK.

Poiché i pazienti pediatrici potrebbero non segnalare o non notare spontaneamente le alterazioni della visione, gli operatori sanitari devono informare pazienti e caregiver dei sintomi associati ai disturbi della visione e del rischio di perdita della vista, e avvisarli della necessità di contattare il medico se si sviluppano sintomi visivi o perdita della vista.

I pazienti pediatrici devono essere monitorati per rilevare l'eventuale insorgenza di disturbi della visione. Prima di iniziare il trattamento con crizotinib è necessario effettuare un esame oftalmologico al basale, con esami di follow-up entro 1 mese, successivamente ogni 3 mesi e in caso si osservino nuovi sintomi che interessano la vista. Va considerata la riduzione della dose in caso di disturbi della visione di Grado 2; se i disturbi sono di Grado 3 o 4, il trattamento con crizotinib deve essere interrotto.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/IT_NII_Xalkori_04-11-22.pdf .



Imbruvica®: aumentato rischio di eventi cardiaci gravi.

In base alla valutazione dei dati disponibili sulla tossicità cardiaca di Imbruvica® (ibrutinib), sono state implementate ulteriori misure per minimizzare il rischio cardiaco nelle informazioni di prodotto.

Ibrutinib aumenta il rischio di aritmie cardiache ed insufficienza cardiaca gravi e fatali. I pazienti di età avanzata, con ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status ≥ 2 o con comorbidità cardiache, possono presentare un rischio maggiore di eventi cardiaci, inclusi eventi cardiaci fatali improvvisi.

Prima di iniziare il trattamento con ibrutinib, deve essere effettuata una valutazione clinica dell'anamnesi e della funzione cardiaca. I pazienti devono essere attentamente monitorati durante il trattamento per valutare i segni di deterioramento clinico della funzione cardiaca e gestirli clinicamente nel caso in cui si verificano.

Nei pazienti che presentano fattori di rischio per eventi cardiaci, devono essere valutati i benefici e i rischi prima di avviare il trattamento con Imbruvica®; deve essere valutato un trattamento alternativo.

I pazienti devono essere monitorati attentamente durante il trattamento per valutare i segni di deterioramento della funzione cardiaca ed essere gestiti clinicamente nel caso in cui si verificano.

Ibrutinib deve essere sospeso a seguito di qualsiasi nuova manifestazione o peggioramento di insufficienza cardiaca di grado 2 o aritmie cardiache di grado 3. Una volta che i sintomi della tossicità sono regrediti a grado 1 o al basale (risoluzione), il trattamento può essere ripreso seguendo le nuove raccomandazioni relative all'aggiustamento della dose.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/IT_NII_Imbruvica_03-11-22.pdf .

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

Antidepressivi: sindrome da astinenza nei neonati esposti in utero.

Un'analisi di disproporzionalità condotta sul database dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, VigiBase, ha riscontrato un'associazione tra l'esposizione alla terapia antidepressiva in utero e l'insorgenza di sindrome da astinenza nei neonati.

Lo studio ha incluso un totale di 406 segnalazioni di sindrome da astinenza neonatale correlate a 15 antidepressivi in 379 neonati, raccolte fino ad agosto 2021.

La durata mediana del trattamento antidepressivo materno è stata di 36,7 settimane (intervallo interquartile Q1-Q3 28,0-39,0); la durata mediana dei sintomi di astinenza riportati è stata di 7,0 giorni (intervallo interquartile Q1-Q3 3,0-11,0), con 318 segnalazioni (83,9%) classificate come gravi.

Sono state trovate almeno quattro segnalazioni di sindrome da astinenza per 15 antidepressivi. Le segnalazioni hanno riguardato, più frequentemente, i seguenti antidepressivi: paroxetina (n = 70), venlafaxina (n = 67), sertralina (n = 52), fluoxetina (n = 50), clomipramina (n = 47), escitalopram (n = 34), citalopram (n = 33), amitriptilina (n = 14) e mirtazapina (n = 10).

È stata rilevata una associazione per tutti gli antidepressivi, a eccezione del bupropione, rispetto agli altri farmaci presenti nel database (Reporting Odds Ratio - ROR 6,18, intervallo di confidenza - IC - al 95% da 5,45 a 7,01).

Tra le classi di antidepressivi, la sindrome da astinenza neonatale è stata riportata più frequentemente per gli antidepressivi triciclici (ROR 10,55, IC95% da 8,02 a 13,88) che per gli inibitori della ricaptazione della serotonina (ROR 4,68, IC95% da 4,04 a 5,42) o altre molecole (ROR 5,90, IC95% da 4,74 a 7,36).

In relazione ai singoli principi attivi la sindrome da astinenza neonatale è stata riportata più frequentemente mianserina (ROR 27,79, IC95% da 7,45 a 103,61), doxepina (ROR 17,38, IC95% da 5,93 a 50,92), clomipramina (ROR 14,40, IC95% da 10,22 a 20,30), trazodone (ROR 8,34, IC95% da 3,42 a 20,38), fluvoxamina (ROR 7,38, IC95% da 3,26 a 16,72) e venlafaxina (ROR 7,19, IC95% da 5,50

IN GRAVIDANZA
NON TEMERE DI CURARTI

assumi i farmaci prescritti
ascolta il tuo medico

Per TE e per ME,
Mamma.



a 9,40).

Per quanto riguarda le manifestazioni cliniche della sindrome da astinenza neonatale, i sintomi principali includevano sintomi respiratori, irritabilità/agitazione, tremore, disturbi dell'alimentazione e convulsioni.

I risultati di questo studio mostrano che la maggior parte degli antidepressivi è associata a segnali moderati di sindrome da astinenza neonatale, che dovrebbero essere presi in considerazione quando si valuta la prescrizione di questi farmaci durante la gravidanza.

In ogni caso, il rischio di sindrome da astinenza neonatale deve essere sempre soppesato all'importanza di una terapia adeguata della depressione in gravidanza e ai possibili effetti negativi derivanti dal mancato trattamento della madre.

Gastaldon C et al (2022). Psychological Medicine 1-9.
<https://doi.org/10.1017/S0033291722002859>

ASL VC

S.S. Risk Management
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 e per scaricare i modelli, visitate il nostro sito Web al seguente indirizzo:

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



Per inviare on-line una segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaco o a vaccino:

<https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>



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. 6, No. 2, Febbraio 2023.

RISK Management

Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini anti-COVID-19.

L'Agenzia Italiana del Farmaco ha pubblicato il quattordicesimo Rapporto sulla sorveglianza dei vaccini anti-COVID-19.

I dati raccolti e analizzati riguardano le segnalazioni di sospetta reazione avversa registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nei due anni di campagna vaccinale, dal 27 dicembre 2020 al 26 dicembre 2022, per i cinque vaccini in uso.

Nel periodo considerato sono pervenute 140.595 segnalazioni su un totale di 144.354.770 dosi somministrate (tasso di segnalazione di 97 ogni 100.000 dosi), di cui l'81,3% (n. 114.290) riferite a eventi non gravi, come dolore in sede di iniezione, febbre, astenia/stanchezza, dolori muscolari, e in misura minore come gravi (18,7%), con un tasso di 18 eventi gravi ogni 100.000 dosi somministrate.

I dati contenuti in quest'ultimo report sono sostanzialmente in linea con quelli del precedente rapporto, pubblicato lo scorso novembre.

Nei due anni di campagna vaccinale Comirnaty® è stato il vaccino più utilizzato in Italia (66,7%), seguito da Spikevax® (23,8%), Vaxzevria® (8,4%), Jcovden® (1,1%) e Nuvaxovid® (0,03%).

Le segnalazioni per tipologia di vaccino sono così distribuite: Comirnaty® 66,2%, Vaxzevria® 17,3%, Spikevax® 15,1%, Jcovden® 1,3%, Nuvaxovid® 0,1%.

Per tutti i vaccini gli eventi avversi più segnalati, perlopiù non gravi e già risolti al momento della segnalazione, sono febbre, cefalea, dolori muscolari/articolari, brividi, disturbi gastro-intestinali, reazioni vasovagali, stanchezza, reazione locale o dolore in sede di iniezione.

Le reazioni avverse gravi correlabili sono rare e nella maggior parte dei casi caratterizzate da sintomatologia simil-influenzale; gli eventi avversi di speciale interesse sono molto rari e il tasso di segnalazione è ormai stabile nel tempo.

Non sono stati riscontrati nuovi decessi correlabili alla vaccinazione; gli ultimi rilevati sono stati segnalati nel rapporto pubblicato nel mese di luglio 2022.

In termini assoluti e indipendentemente dal vaccino e dalla dose somministrata, il 70% dei casi (n. 97.318 schede di segnalazione di eventi avversi) riguarda le donne, mentre il 30% (42.376) riguarda gli uomini. Tali dati possono spiegarsi, secondo AIFA, con la maggiore attitudine da parte delle donne alla segnalazione delle sospette reazioni avverse in relazione ai diversi fattori biologici e attitudinali.

Dall'andamento e dall'analisi delle reazioni avverse segnalate dopo vaccini bivalenti aggiornati per le varianti Omicron non sono emerse al momento specifiche problematiche di sicurezza.

AIFA – 14° Rapporto Vaccini Covid-19

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_sorveglianza_vaccini_COVID-19_14.pdf

In questo numero.

Sorveglianza sui vaccini anti-COVID19.	1
Biotina: interferenza sugli esami di laboratorio.	1
Inibitori della Janus chinasi: gravi effetti collaterali.	2
Zolgensma®: casi fatali di insufficienza epatica.	2
Adakveo® non è superiore al placebo.	2
PRAC: revisione della pseudoefedrina.	3
Il deprescribing per ridurre le ADR.	3
TOS e rischio di depressione.	3
Cascate prescrittive: individuarle e prevenirle.	4

Interferenza della biotina con gli esami di laboratorio sulla funzionalità tiroidea.

La biotina può interferire con gli immunodosaggi tiroidei basati sull'interazione biotina/streptavidina.

Queste metodiche sono comunemente utilizzate nella pratica clinica per la misurazione della funzionalità tiroidea e per il monitoraggio terapeutico dei farmaci a base di levotiroxina.

A seconda della tipologia di indagine, i risultati possono essere falsamente aumentati o falsamente ridotti. A dosi più elevate di biotina, aumenta il rischio di interferenza. Ciò può comportare una gestione inappropriata del paziente o una diagnosi errata.

Se i risultati delle indagini di laboratorio per la funzionalità tiroidea non corrispondono alla presentazione clinica e/o ad altre indagini, deve essere presa in considerazione la possibilità di interferenza con la biotina.

È necessario domandare regolarmente ai pazienti informazioni sull'uso di biotina prima di prescrivere indagini di laboratorio per la funzionalità tiroidea. Se un paziente sta assumendo biotina, informare il personale di laboratorio prima di prescrivere l'esame, poiché potrebbero essere disponibili metodi alternativi non sensibili a interferenze con biotina.

I pazienti devono essere avvisati di consultare il proprio medico e/o il personale di laboratorio se stanno assumendo o hanno recentemente assunto biotina; multivitaminici o integratori per capelli, pelle e unghie, potrebbero contenere biotina.

Accertare se è stata assunta biotina è particolarmente importante in situazioni che richiedono una titolazione più precisa del dosaggio di levotiroxina, come nelle donne in gravidanza, nei bambini, negli anziani e nei pazienti monitorati per carcinoma tiroideo residuo o recidivante.

AIFA – Nota Informativa Importante

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.03.01_NII_levotiroxina.pdf

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.



Farmaci inibitori della Janus chinasi: gravi effetti collaterali.

Una revisione dell'EMA ha rilevato che, rispetto agli inibitori del TNF-alfa, gli inibitori della Janus chinasi (JAK) usati per trattare i disturbi infiammatori cronici (artrite reumatoide, artrite psoriasica, artrite idiopatica giovanile, spondiloartrite assiale, colite ulcerosa, dermatite atopica e alopecia areata) sono legati a un rischio più elevato di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), tromboembolia venosa (TEV), tumori maligni, infezioni gravi e mortalità per tutte le cause.

La revisione ha incluso i risultati finali di uno studio clinico in aperto (studio ORAL Surveillance) dell'inibitore Xeljanz® in pazienti con artrite reumatoide e fattori di rischio cardiovascolare che hanno riscontrato un rischio più elevato di questi eventi con tofacitinib rispetto a TNF- inibitori alfa.

I risultati preliminari di uno studio osservazionale (Bo23) che ha coinvolto un altro inibitore JAK, Olumiant®, suggeriscono anche un aumento del rischio di MACE e TEV nei pazienti con artrite reumatoide trattati con baricitinib rispetto a quelli trattati con inibitori del TNF-alfa.

L'EMA ha concluso che i rischi identificati si applicano a tutti gli inibitori JAK approvati per il trattamento dei disturbi infiammatori cronici: Cibirgo® (abrocitinib), Jyseleca® (filgotinib), Olumiant® (baricitinib), Rinvoq® (upadacitinib) e Xeljanz® (tofacitinib).

Questi medicinali devono essere usati nei seguenti pazienti solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate: persone di età pari o superiore a 65 anni, fumatori attuali o passati di lunga data,



Zolgensma®: casi fatali di insufficienza epatica.

Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) è indicato per il trattamento della atrofia muscolare spinale (SMA).

L'epatossicità segnalata con onasemnogene abeparvovec si manifesta spesso come funzionalità epatica anomala, come aumento delle aminotransferasi (AST, ALT). Tuttavia, sono stati segnalati danno epatico acuto grave o insufficienza epatica acuta, anche con esito fatale.

Il meccanismo sottostante è probabilmente correlato a una risposta immunitaria innata e/o adattativa al vettore. Si raccomanda, pertanto, un regime profilattico con corticosteroidi e il monitoraggio della funzionalità epatica al basale e regolarmente per almeno 3 mesi dopo l'infusione del farmaco. Ciò include il monitoraggio settimanale per il primo mese e durante l'intero periodo di riduzione graduale dei corticosteroidi, seguito da un monitoraggio bisettimanale per un altro mese e, se clinicamente indicato, anche in altri momenti.

I pazienti che presentano segni o sintomi indicativi di disfunzione epatica devono essere prontamente valutati per danno epatico. Nel caso in cui i pazienti non rispondano adeguatamente ai corticosteroidi, consultare un gastroenterologo o un epatologo pediatrici.

Considerare un aggiustamento del regime di corticosteroidi, inclusa una durata più lunga e/o un aumento della dose o una riduzione più graduale per gestire l'epatossicità.

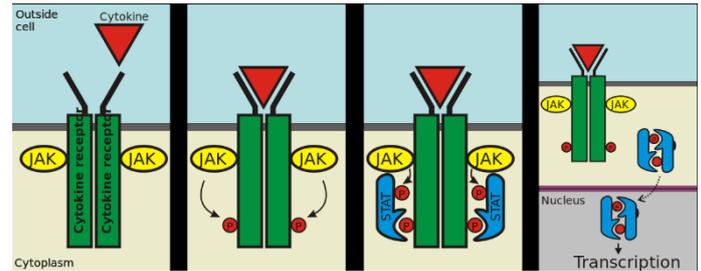
I corticosteroidi non devono essere ridotti fino a quando i valori dei test di funzionalità epatica non rientrano nella norma.

AIFA - Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.02.16_NII_Zolgensma_IT.pdf



Segnalare una sospetta ADR contribuisce a raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza d'uso dei farmaci. Fallo on-line sul portale AIFA.



pazienti con una storia di malattia cardiovascolare aterosclerotica o altri fattori di rischio cardiovascolare, o quelli con altri fattori di rischio di malignità. Si raccomanda inoltre un uso prudente nei pazienti con fattori di rischio noti per TEV diversi da quelli sopra elencati.

Se sono necessari inibitori JAK in pazienti con questi fattori di rischio, può essere raccomandata una dose inferiore, a seconda del medicinale, dell'indicazione e del fattore di rischio specifico.

Gli operatori sanitari devono discutere i rischi associati agli inibitori JAK con i loro pazienti.

Si raccomanda agli operatori sanitari di eseguire esami periodici della pelle dei loro pazienti per verificare la presenza di cancro della pelle, in particolare per i pazienti a rischio di cancro della pelle.

Comunicazione EMA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804926/2023.01.27_com-EMA_inibitori_Janus_chinasi_IT.pdf



Adakveo®: nessuna superiorità rispetto al placebo.

Adakveo® (crizanlizumab) è indicato per la prevenzione delle crisi vaso-occlusive (vaso occlusive crises - VOC) ricorrenti nei pazienti con malattia a cellule falciformi di età uguale e superiore a 16 anni. Può essere somministrato come terapia aggiuntiva a idrossiurea/idrossicarbamide (HU/HC) o come monoterapia in pazienti per i quali il trattamento con HU/HC è inappropriato o inadeguato. Adakveo® è attualmente approvato per l'uso alla dose di 5,0 mg/kg.

I risultati preliminari dello studio di fase III CSEG101A2301 (STAND) non hanno mostrato differenze tra crizanlizumab e placebo nei tassi annualizzati di crisi vaso-occlusive che hanno portato a una visita medica nel primo anno successivo alla randomizzazione.

I risultati preliminari non suggeriscono nuovi problemi di sicurezza con crizanlizumab. Tuttavia, sono stati segnalati tassi più elevati di eventi avversi di grado ≥ 3 correlati al trattamento con crizanlizumab rispetto al placebo.

Un'ulteriore valutazione dei dati dello studio CSEG101A2301 e del loro potenziale impatto sul rapporto beneficio/rischio di crizanlizumab è attualmente in corso da parte Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).

Le conclusioni finali e le raccomandazioni saranno comunicate non appena la valutazione sarà completata.

Mentre questa valutazione è in corso, i medici devono valutare il beneficio e i rischi individuali di ogni paziente nel prendere decisioni terapeutiche riguardanti l'uso di crizanlizumab.

AIFA - Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.02.14_NII_ADAKVEO-crizanlizumab_IT.pdf

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



Il PRAC avvia la revisione dei medicinali contenenti pseudoefedrina.

Il comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) ha avviato una revisione dei medicinali contenenti pseudoefedrina a seguito del possibile rischio di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) e sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile (RCVS), condizioni che colpiscono i vasi sanguigni nel cervello.

La pseudoefedrina viene assunta per via orale e viene utilizzata da sola o in combinazione con altri medicinali per trattare la congestione nasale (naso chiuso) derivante da raffreddore, influenza o allergia. Il farmaco agisce stimolando le terminazioni nervose a rilasciare la noradrenalina, che provoca la costrizione dei vasi sanguigni; ciò riduce la quantità di fluido rilasciato dai vasi, con conseguente minore gonfiore e minore produzione di muco nel naso.

PRES e RCVS possono comportare un ridotto afflusso di sangue (ischemia) al cervello e, in alcuni casi, possono causare complicazioni gravi e pericolose per la vita. I sintomi comuni associati a PRES e RCVS includono mal di testa, nausea e convulsioni.

La revisione fa seguito a nuovi dati provenienti da un piccolo numero di casi di

PRES e RCVS in persone che usano medicinali contenenti pseudoefedrina che sono stati riportati nei database di farmacovigilanza e nella letteratura medica.

I medicinali contenenti pseudoefedrina presentano un rischio noto di eventi ischemici cardiovascolari e cerebrovascolari, inclusi ictus e infarto. Restrizioni e avvertenze per ridurre questi rischi sono già incluse nelle informazioni sul prodotto dei medicinali.

Considerando la gravità di PRES e RCVS, il profilo di sicurezza della pseudoefedrina e le indicazioni d'uso autorizzate, il PRAC esaminerà le prove disponibili e deciderà se le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali che la contengono debbano essere mantenute, modificate, sospese o ritirate in tutta l'UE.

I medicinali contenenti pseudoefedrina sono autorizzati da soli o in combinazione con medicinali per il trattamento dei sintomi del raffreddore e dell'influenza come mal di testa, febbre e dolore o rinite allergica nelle persone con congestione nasale.

Comunicazione EMA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804926/2023.02.10_com-EMA_pseudoefedrina_IT.pdf.



In relazione alla procedura europea di referral dei farmaci a base di pseudoefedrina, avviata da EMA, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) precisa che attualmente il rapporto beneficio/rischio di tali medicinali rimane positivo e non si ravvedono problematiche di sicurezza urgenti che implicino azioni restrittive immediate sull'uso di questa classe di medicinali.

Il profilo di sicurezza di tali farmaci sarà estesamente riesaminato sulla base dei dati epidemiologici, clinici e di farmacovigilanza disponibili. Come di consueto, l'Agenzia fornirà aggiornamenti sulla procedura in corso non appena si renderanno disponibili.

Si raccomanda l'uso di tali farmaci in aderenza alle raccomandazioni contenute nel Foglio Illustrativo e nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.



Ridurre il rischio di ADRs con il "deprescribing".

Il progressivo aumento dell'aspettativa di vita e i progressi della medicina hanno comportato una crescente prevalenza di malattie croniche e/o degenerative, che spesso coesistono nello stesso individuo. Ciò richiede, spesso, il ricorso a numerosi trattamenti farmacologici con il conseguente aumento del rischio di interazioni farmacologiche (farmaco-farmaco, farmaco-patologia, farmaco-cibo, farmaco-integratore, farmaco-fitoterapici), di cascata prescrittiva (farmaci prescritti per gli effetti collaterali di altri farmaci) e di insorgenza di reazioni avverse (ADRs) anche gravi.

A ciò si aggiunga che i cambiamenti fisiologici, tipici dell'età avanzata (riduzione della funzionalità d'organo in particolare renale, modificazioni della composizione corporea, riduzione delle proteine circolanti) possono causare l'alterazione della farmacocinetica e della farmacodinamica dei farmaci assunti.

In base a queste considerazioni, negli ultimi anni è nato il concetto di deprescribing, o deprescrizione farmacologica, basato sulla riduzione del numero di farmaci assunti, con la finalità di ottimizzare il bilancio rischi-benefici della terapia farmacologica.

Il deprescribing può essere identificato come il processo sistematico di identificazione e "discontinuazione" di farmaci o regimi farmacologici in circostanze in cui evidenti o potenziali effetti negativi superino i benefici correnti e/o potenziali, tenendo conto degli obiettivi di cura, del livello di autonomia, dell'aspettativa di vita, dei valori e preferenze del singolo paziente.

La deprescrizione è, quindi, un processo che va oltre la semplice valutazione delle patologie e trova la sua collocazione nell'ambito della "medicina personalizzata".

OsMed - L'uso dei farmaci nella popolazione anziana:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1577699/OsMed_Farmaci_anziani_13.10.2021.pdf.



Terapia ormonale sostitutiva e rischio di depressione.

La somministrazione della terapia ormonale sostitutiva (TOS) per via sistemica (orale o transdermica) alle donne in menopausa si associa a un aumentato del rischio di depressione, contrariamente alla terapia ormonale locale intravaginale o intrauterina.

Lo suggerisce uno studio di coorte, pubblicato su Jama Network Open, condotto sui dati del registro nazionale danese relativo a 825.238 donne di 45 anni di età, seguite per una media di 11 anni, che ha valutato l'associazione tra la terapia ormonale sostitutiva e una successiva diagnosi di depressione.

Nel periodo di studio (gennaio 1995-dicembre 2017) complessivamente 189.821 donne (23,05%) hanno iniziato la terapia ormonale e 13.069 (1,6%) hanno ricevuto una diagnosi di depressione con un'incidenza di 17,3 casi per 10.000 anni-persona.

Solo la terapia ormonale sostitutiva sistemica si associava a un aumentato rischio di depressione (hazard ratio [HR] 1,50, limiti di confidenza al 95% [IC_{95%}] da 1,24 a 1,81) specialmente l'anno successivo all'inizio del trattamento sia con estrogeni da soli (HR 2,03, IC_{95%} da 1,21 a 3,4) sia in combinazione con un progestinico (HR 2,01, IC_{95%} da 1,26 a 3,21).

Per contro, la terapia ormonale locale non si associava a depressione (HR 1,15, IC_{95%} da 0,70 a 1,87), e sembrava anzi avere un effetto protettivo rispetto alla depressione se iniziata dopo i 54 anni di età (HR 0,80, IC_{95%} da 0,70 a 0,91).

Le donne in menopausa trattate con la terapia ormonale sostitutiva per via sistemica devono essere consapevoli dell'aumentato rischio di depressione legato al farmaco.

Wium-Andersen M., et al. JAMA Netw Open 2022; DOI:10.1001/jamanetworkopen.2022.39491.

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

Cascate prescrittive: individuarle, prevenirle e gestirle.

Una cascata prescrittiva inizia quando viene prescritto un farmaco, si verifica una reazione avversa, che viene interpretata erroneamente come una nuova condizione medica, e un nuovo farmaco viene prescritto, per trattare l'evento avverso indotto dal primo farmaco.

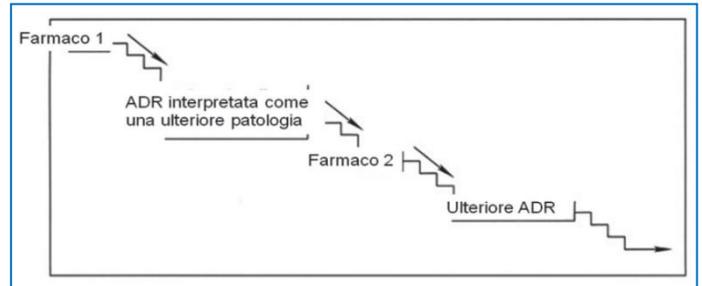
L'identificazione e l'interruzione delle cascate prescrittive è un fattore importante, un'opportunità perseguibile, ma sottovalutata, per migliorare la sicurezza della terapia farmacologica nelle persone anziane.

Negli ultimi decenni, in letteratura sono state descritte numerose cascate prescrittive, che coinvolgono tutte le classi di farmaci. Ad esempio, una cascata prescrittiva ben consolidata collega l'utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) a un nuovo inizio o all'intensificazione della terapia antipertensiva. Inoltre, FANS e antiipertensivi sono comunemente associati a eventi avversi, soprattutto negli anziani. Questa associazione sottolinea l'impatto e la portata di una cascata prescrittiva sulla salute della popolazione anziana.

Il concetto di cascata prescrittiva fa parte della problematica più complessa della politerapia e, come tale, aiuta a valutare un farmaco per la sua idoneità alla sospensione nell'ambito dei protocolli di deprescrizione (deprescribing). I medici e i pazienti sono incoraggiati a prestare la massima attenzione al fine di evitare cascate prescrittive.

Le cascate prescrittive si verificano più comunemente quando più terapie farmacologiche vengono utilizzate su base cronica, con un impatto sulla salute e benessere dei pazienti anziani. La cosa più preoccupante è quando un nuovo sintomo, identificato in una persona anziana, viene erroneamente attribuito a una nuova condizione medica anziché riconosciuto come evento avverso correlato al farmaco; tale errore si traduce nell'inizio di una nuova terapia farmacologica, non necessaria, che può comportare un nuovo evento avverso.

L'identificazione di una prescrizione sequenziale di farmaci che potrebbe rappresentare una cascata prescrittiva fornisce agli



operatori sanitari un punto di partenza essenziale da cui partire per un processo di riconciliazione farmacologica.

La conoscenza di una combinazione di terapia farmacologica come parte caratteristica di una cascata prescrittiva ben conosciuta può suggerire il punto di partenza da cui iniziare il processo di interruzione (deprescribing) della terapia farmacologica che potrebbe non essere necessaria o la riduzione della dose del farmaco in uso, per minimizzare il rischio di un evento avverso, che potrebbe avviare la cascata prescrittiva.

Di seguito alcuni esempi di cascata prescrittiva:

- antidepressivi triciclici, benzodiazepine --> *decadimento cognitivo* --> inibitori della colinesterasi;
- inibitori della colinesterasi --> *incontinenza urinaria* --> farmaci anticolinergici;
- inibitori della colinesterasi --> *anoressia* --> stimolanti dell'appetito;
- gabapentin --> *edema delle estremità* --> diuretici;
- diuretici, SGLT2-inibitori --> *incontinenza urinaria* --> farmaci per i sintomi della vescica iperattiva;
- litio --> *tremori* --> propranololo, farmaci antiparkinson;
- metoclopramide, antipsicotici --> *parkinsonismo* --> farmaci antiparkinson;
- beta bloccanti, antidepressivi --> *disfunzione erettile* --> PDE5-inibitori.

Farrel B., et al. (2022) PLoS One 17(8): e0272418. doi: 10.1371/journal.pone.0272418

ASL VC

S.S. Risk Management
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 e per scaricare i modelli, visitate il nostro sito Web al seguente indirizzo:

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



Per inviare on-line una segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaco o a vaccino:

<https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>



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. 6, No. 3, Marzo 2023.

RISK Management

Osteonecrosi delle ossa mascellari farmaco-relata.

Si definisce osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) associata a bifosfonati (BP) 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).

Relativamente all'eziopatogenesi di ONJ, si ritiene che sia un processo multifattoriale con la partecipazione di più meccanismi e/o eventi, tra i quali: attività anti-riassorbitiva dei BP, mediante inibizione osteoclastica e conseguente alterazione del turnover osseo; presenza di focolai infettivo-infiammatori; possibile effetto anti-angiogenetico di alcuni BP (zoledronato) ed effetto principale anti-angiogenetico da parte dei farmaci anti-neoplastici "target".

La presenza di esposizione ossea (riconosciuta come segno clinico più rappresentativo di ONJ farmaco-relata) o di uno o più di altri segni clinici o sintomi specifici della patologia, in un paziente in trattamento con farmaci definiti a rischio, anche quando imputabili a una causa dento-parodontale documentata, dovrebbe far porre il sospetto di malattia ONJ e indurre il sanitario a richiedere, oltre che un'adeguata indagine anamnestica, anche l'avvio di percorsi diagnostici differenziali mirati a confermare o escludere il sospetto di malattia, con l'indispensabile ausilio della diagnostica radiologica di

Farmaci coinvolti nell'eziopatogenesi di ONJ farmaco-relata.

FARMACI ANTIRIASSORBITIVI (AR): BIFOSONATI E DENOSUMAB.

I bifosfonati (BP) sono analoghi dei pirofosfati e legano fortemente la componente minerale dell'osso, l'idrossiapatite. I BP sono costituiti da due catene fosforiche legate ad un anello centrale formato da un atomo di carbonio a sua volta legato a due catene R1 e R2, la prima responsabile dell'affinità del farmaco per l'idrossiapatite, la seconda responsabile della potenza del farmaco. In base alla presenza/assenza nella catena R2 di un gruppo amminico, i BP vengono distinti in due classi farmacologiche, gli aminobifosfonati (NBP), tra cui zoledronato, pamidronato, alendronato, risedronato, ibandronato, neridronato, e i non-aminobifosfonati, come clodronato, tiludronato ed etidronato. Gli NBP hanno maggiore affinità per l'osso e una potenza da 10 a 1000 volte maggiore rispetto ai BP non contenenti gruppi amminici. Gli NBP sono ad oggi la categoria principale tra i BP per cui sia stata identificata un'associazione con lo sviluppo di BRONJ; lo stesso non può essere affermato per i BP non contenenti gruppi amminici, ad eccezione di sporadici case reports e dell'uso del clodronato orale ad alte dosi nel mieloma multiplo.

Il denosumab è un anticorpo monoclonale che agisce formando degli immunocomplessi con il RANK-L (Receptor Activator of Nuclear

Numero monografico

Osteonecrosi della mandibola da farmaci.



e Il livello (criteri strumentali).

Al momento non sono disponibili stime d'incidenza di MRONJ nella popolazione generale. È stata stimata una frequenza di ONJ che varia da meno dell'1% a più del 12% dei pazienti oncologici a rischio (trattati con BP), con sporadici picchi superiori. La prevalenza stimata di ONJ nei pazienti non oncologici trattati con BP è stata invece stimata tra 0,02% e 1%.

La frequenza di ONJ è nettamente maggiore tra i pazienti trattati sia con farmaci anti-riassorbitivi (AR) che con soli farmaci target; il tempo di insorgenza è minore in pazienti trattati con l'associazione di AR e farmaci target; esistono popolazioni a rischio di ONJ, quali pazienti con carcinoma renale metastatico, carcinoma polmonare metastatico, tumori coloretali, tumori tiroidei.

Factor kB-Ligand) inibendo il reclutamento e l'attivazione degli osteoclasti in maniera temporanea e reversibile, con conseguente riduzione del turnover osseo.

ALTRI FARMACI ONJ-RELATI.

Vari altri farmaci, di diverse categorie, sono stati segnalati come possibili agenti induttori di ONJ: sia in quanto associati a casi di ONJ in pazienti mai trattati con BP o denosumab sia in quanto hanno dimostrato di aumentare il rischio di ONJ in pazienti trattati con farmaci AR. Questi farmaci vengono spesso definiti come farmaci anti-neoplastici "biologici" (in quanto non chemioterapici) o "target" (in quanto hanno un bersaglio molecolare identificato); la maggior parte di essi è dotata di attività anti-angiogenetica. Tutte queste molecole devono essere monitorate per il rischio di ONJ.

Sono stati accumulati report sufficienti per indicare un accertato, seppure difficilmente quantificabile, rischio di ONJ correlato ai farmaci a prevalente azione anti-angiogenetica (AA): a) anti-VEGF (bevacizumab e aflibercept); b) inibitori di Tirosin-Kinasi (sunitinib, sorafenib, cabozantinib, regorafenib, axitinib); c) inibitori di m-TOR (temsirolimus, everolimus).

Per altri farmaci ci sono segnalazioni isolate, ancora da confermare.

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.



Valutazione del rischio di ONJ farmaco-relata.

Per una patologia multifattoriale relativamente poco frequente come ONJ farmaco-relata, è estremamente importante identificare i fattori che permettono di distinguere i pazienti con alto/basso/non definibile rischio di malattia.

FATTORI DI RISCHIO FARMACO-RELATI. I pazienti in trattamento con farmaci ONJ-associati, somministrati per via iniettiva (soprattutto endovenosa come alcuni BP o farmaci AA), risulterebbero più a rischio di sviluppare l'evento avverso rispetto ai pazienti in trattamento con farmaci assunti per os. La ONJ farmaco-relata è la classica reazione avversa (ADR) di tipo C (chronic o continuous), dipendente dall'accumulo o dall'uso cronico del farmaco: la dose somministrata, l'intervallo tra le dosi e la durata della terapia avranno, pertanto, un ruolo fondamentale per la sua insorgenza.

FATTORI DI RISCHIO SISTEMICI. I pazienti più suscettibili all'insorgenza di ONJ farmaco-relata sono quelli affetti da patologia oncologica in trattamento con farmaci a rischio (soprattutto per via iniettiva, in primis BP, e per dosi cumulative elevate), in caso di metastasi ossee o di mieloma multiplo. I pazienti affetti da patologia osteometabolica in terapia con farmaci ad attività anti-riassorbitiva sono meno a rischio di sviluppare ONJ farmaco-relata rispetto ai pazienti oncologici in virtù delle caratteristiche farmacocinetiche della terapia, prevalentemente per uso orale, cui sono sottoposti e, pertanto, della ridotta dose cumulativa cui risultano esposti rispetto ai pazienti oncologici. Tutte le condizioni sistemiche, congenite o acquisite, che direttamente e/o indirettamente alterano il metabolismo dell'osso e/o predispongono ad una condizione di osteopenia/osteoporosi sono da considerare dei possibili co-fattori



nell'insorgenza di ONJ farmaco-relata (diabete mellito, artrite reumatoide, insufficienza renale cronica).

FATTORI DI RISCHIO LOCALI. Tutte le condizioni fisiologiche e/o patologiche, che direttamente o indirettamente compromettono uno status di salute orale ottimale, soprattutto a livello dento-parodontale, rendendo le ossa mascellari maggiormente suscettibili alle infezioni e/o le sollecitazioni meccaniche sono da considerarsi i più importanti fattori di rischio per l'insorgenza di ONJ farmaco-relata, soprattutto nei pazienti immunodefecati e sottoposti a trattamenti per via iniettiva e di lunga durata (patologia infiammatoria dento-parodontale e perimplantare, chirurgia dento-alveolare, chirurgia implantare/implantologia osteointegrata, protesi rimovibili incongrue, fattori anatomici predisponenti).



La prevenzione primaria.

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 al rischio di ONJ. Nello specifico, l'obiettivo della prevenzione primaria è il controllo dei fattori di rischio legati alla patologia ONJ farmaco-relata.

La finalità è quella di mantenere e/o ripristinare lo stato di salute dento-parodontale del paziente per raggiungere due obiettivi:

- ridurre la possibilità che si sviluppino o progrediscono eventi infettivi (fattori di rischio locali per ONJ) non trattabili con procedure non invasive;
- eseguire, nel caso di eventi infettivi non risolti, procedure invasive (avulsioni dentarie), sebbene esse siano state considerate nel recente passato fattori locali di rischio per ONJ.

Eventuali procedure elettive non invasive (protesi, ortodonzia) saranno comunque possibili, mentre procedure di elezione invasive andranno attentamente considerate.

Altra finalità della prevenzione primaria è l'attività di counselling, mediante la quale il paziente deve essere informato del rischio di ONJ farmaco-relata e reso edotto delle sue eventuali manifestazioni cliniche, in modo da poter allertare tempestivamente il medico/odontoiatra curante al fine di favorire la diagnosi e la terapia precoce della malattia.

Allo stesso modo, il paziente dovrà essere istruito sulle modalità di ottimizzazione della propria salute orale, sottolineando l'importanza di: seguire una dieta sana e ridurre gli snack e le bevande zuccherate; mantenere una corretta igiene orale domiciliare; utilizzare un dentifricio al fluoro e un collutorio al fluoro; smettere di fumare; limitare l'assunzione di alcol; sottoporsi a regolari controlli dentistici.



La prevenzione secondaria.

La finalità della prevenzione secondaria è la diagnosi precoce, ovvero il riconoscimento di tutti quei segni clinici/radiologici e/o sintomi associabili a uno stadio iniziale di malattia.

La prevenzione secondaria si attua nei pazienti (oncologici e osteometabolici) già in corso di trattamento con farmaci AR e/o AA, in cui è necessario intercettare tutti i segni clinici e radiologici, primari e secondari, associati agli stadi precoci di malattia.

Il segno maggiore di ONJ è l'esposizione dell'osso necrotico, che può essere presente o assente, associato o meno ai segni clinici minori, quali: ascessi odontogeni associati o meno a fistole mucose e/o cutanee; mobilità dentaria a rapida insorgenza; alterazioni sensoriali del nervo alveolare inferiore; presenza di sequestri spontanei; trisma; tumefazioni dei tessuti molli. Tutti questi segni clinici possono essere associati a dolore.

Nel caso di sospetto, la diagnosi clinica va correlata alle indagini strumentali radiologiche; al momento l'ortopantomografia (OPT) e le radiografie endorali sono classificate come indagini di I livello, mentre la TC (sia spirale sia CBCT) è classificata come esame radiologico di II livello, da riservare ai casi dubbi o complessi e da associare eventualmente alla risonanza magnetica.

Il paziente deve essere sottoposto a un approccio preventivo pianificato ancor prima dell'inizio della somministrazione e proseguito regolarmente per tutta la durata del trattamento (a seconda del rischio individuale) e anche al termine di esso, attraverso l'azione coordinata di diverse figure professionali tra cui l'odontoiatra, l'oncologo e/o gli altri specialisti, il medico curante ed il farmacista.

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.

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



Prima di iniziare la terapia nel paziente oncologico.

I dati in letteratura evidenziano come il paziente oncologico, affetto da metastasi ossee (MTS) o da mieloma multiplo (MM) o da neoplasia, in terapia con farmaci AR, risulta simultaneamente esposto a un maggior numero di fattori di rischio sistemici e farmacologici, che comportano un elevato rischio di sviluppo di ONJ già dalla prima assunzione del farmaco ONJ-relato (R_+). Il rischio di ONJ aumenta ulteriormente nel caso di concomitante o subentrante assunzione di farmaci ad attività anti-angiogenetica e/o in presenza di fattori di rischio locali e/o sistemici (gradiente di rischio). Il paziente sarà considerato, ovviamente, a rischio zero (R_0) nella fase pre-terapeutica.

R_+ ↓ R_{++}	<ul style="list-style-type: none"> Somministrazioni di NBP e/o denosumab; senza concomitante assunzione di farmaci AA, in assenza di fattori di rischio locali e sistemici;
	<ul style="list-style-type: none"> Somministrazioni di NBP e/o denosumab; concomitante assunzione di farmaci AA, in presenza di fattori di rischio locali e/o sistemici;

Il paziente oncologico, affetto da MTS o da MM, che necessita di farmaci ONJ-relati richiede un approccio di prevenzione primaria che inizia prima della somministrazione dei farmaci, prosegue regolarmente per tutta la durata del trattamento e anche successivamente al

termine di esso. Tale prevenzione si esercita attraverso l'azione coordinata di diverse figure professionali tra cui l'odontoiatra (per la gestione delle problematiche orali e loro prevenzione), l'oncologo (per la gestione della patologia oncologica) e il medico curante e/o altri specialisti (per la gestione delle comorbidità).

I pazienti per i quali è prevista la somministrazione di farmaci ONJ-relati devono essere inseriti in protocolli di prevenzione primaria, quindi sottoposti ad una valutazione dello stato di salute orale (clinico-radiografica), al fine di intercettare e risolvere tempestivamente tutti i processi infettivi-infiammatori e programmare dei richiami periodici per il mantenimento della salute orale, al fine di ridurre il rischio di sviluppo di ONJ. Durante la visita, oltre alla valutazione dei tessuti duri e molli del cavo orale, andranno valutate sia le terapie conservative che le riabilitazioni protesiche, con particolare attenzione a quelle di tipo rimovibile, che devono essere monitorate al fine di rimuovere eventuali traumi sulla mucosa orale.

In virtù dell'elevato rischio di sviluppo di ONJ, tutti i pazienti oncologici affetti da MTS o da MM che assumeranno farmaci ONJ-



relati devono essere sempre sottoposti a visita odontoiatrica e al trattamento delle patologie orali, se presenti, prima dell'assunzione dei farmaci in questione.

Inoltre, nel caso siano indicate terapie chirurgiche odontoiatriche per la risoluzione delle patologie orali, l'inizio della terapia con farmaci ONJ-relati è consigliato dopo circa 4-6 settimane dalle procedure chirurgiche, in ogni caso, non prima della completa epitelizzazione del sito estrattivo e solo se in totale assenza di sintomi post-chirurgici.

Prima di iniziare la terapia nel paziente osteometabolico.



Nei pazienti con patologia osteometabolica il rischio di sviluppare ONJ appare nettamente inferiore rispetto ai pazienti oncologici, tuttavia i casi di ONJ in pazienti con patologia osteometabolica sono sempre più frequenti nella pratica quotidiana, soprattutto per l'elevata incidenza dell'osteoporosi e la grande diffusione che i farmaci AR hanno avuto nel trattamento della stessa (NBP per os, denosumab, BP per via im o ev).

La gestione odontoiatrica dei pazienti con patologia osteometabolica a rischio di ONJ deve essere differenziata, in base al rischio farmacologico e sistemico, in due distinti sottogruppi.

R_0	<ul style="list-style-type: none"> Pazienti candidati (non ancora sottoposti) a trattamento con farmaci AR; Pazienti già in trattamento con farmaci AR da meno di 3 anni e che non presentano fattori di rischio coesistenti.
	<ul style="list-style-type: none"> Pazienti che assumono farmaci AR da più di 3 anni; Pazienti in trattamento con farmaci AR da meno di 3 anni in coesistenza di fattori di rischio aggiuntivi.

Il paziente non oncologico, all'avvio di una terapia con AR, necessita di un approccio preventivo per ONJ meno vincolante e urgente rispetto al paziente oncologico. Questo approccio consiste nella diagnosi e cura delle patologie dento-parodontali, al pari della popolazione generale di uguale età e sesso, che dovrebbero iniziare entro 6 mesi dalla prima somministrazione del farmaco ONJ-relato e proseguire regolarmente, attraverso l'azione coordinata di diverse figure professionali tra cui l'odontoiatra (gestione delle problematiche orali e loro prevenzione) e il medico curante e/o altri specialisti (gestione delle comorbidità).

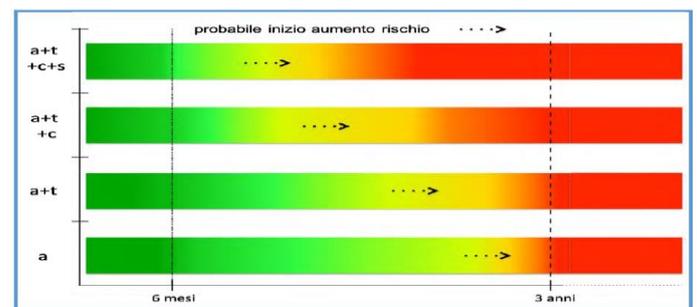
Quando la terapia è già iniziata.



Quando la terapia è già iniziata diventa importante verificare se il paziente è stato già valutato e preso in carico da parte dell'odontoiatra, se è stato informato sul rischio di ONJ e istruito sulle azioni di prevenzione; in caso contrario queste azioni devono essere compiute al più presto, in modo particolare nel caso di terapie con farmaci a rischio di ONJ per patologie oncologiche.

Nel caso del paziente con patologie osteometaboliche è importante valutare il timing della terapia, e l'eventuale presenza di coesistenti fattori di rischio, in grado di spostare nel tempo il probabile inizio di aumento del rischio di insorgenza di ONJ, nell'arco dei primi 3 anni

Particolare attenzione dovrà essere prestata, dagli operatori sanitari e dal paziente stesso, al riconoscimento di tutti quei segni clinici/radiologici e/o sintomi associabili a uno stadio iniziale di malattia (prevenzione secondaria).



(a = trattamento con BP o denosumab; t = fattori di rischio locali; c = comorbidità [es. artrite reumatoide, diabete]; s = uso di corticosteroidi).

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

Sospensione di farmaci ONJ-relati prima di procedure invasive odontoiatriche.

Per sospensione temporanea del farmaco si intende il differimento di una o più somministrazioni di farmaci AR, con particolare riferimento ai NBP e/o ai farmaci AA, che inizia nei giorni antecedenti le procedure chirurgiche odontoiatriche e che solitamente si protrae fino alla guarigione completa dei tessuti orali. Non esiste evidenza scientifica che supporti la validità della sospensione della terapia con farmaci AR e/o AA, sia endovenosa sia orale, prima delle procedure di chirurgia dento-alveolare.

La sospensione (differimento) viene solitamente proposta al fine di ridurre il rischio di accumulo (i.e. NBP) o aumentata attività di farmaci ONJ-relati a livello del sito chirurgico, data la fisiologica tendenza dell'osso dento-alveolare al rimodellamento in seguito alle procedure chirurgiche.

Inoltre, i farmaci AR potrebbero avere una blanda azione anti-angiogenetica, che si tradurrebbe in una diminuita capacità di riparazione mucosa, con potenziale ritardo/compromissione della guarigione delle ferite chirurgiche.

In letteratura, si legge che per i farmaci ONJ-relati, in particolare NBP, è consigliata la sospensione degli stessi con un range da circa 3 mesi ad almeno 7 giorni prima delle terapie odontoiatriche invasive, compatibilmente con la patologia di base, per poi riprendere l'assunzione degli stessi farmaci una volta terminato il processo biologico di guarigione dei tessuti orali (almeno 4-6 settimane). Questa pratica deve essere sempre concordata con il medico prescrittore, il quale può valutare correttamente le condizioni

MOLECOLA	INIZIO SOSPENSIONE	RIPRESA TERAPIA
<i>PAZIENTE CON PATOLOGIA ONCOLOGICA</i>		
Bifosfonati	7 giorni prima	30-45 giorni dopo
Denosumab	7 giorni prima	30-45 giorni dopo
Bevacizumab	40-50 giorni prima	30-45 giorni dopo
Sunitinib	7 giorni prima	30-45 giorni dopo
Everolimus	7 giorni prima	30-45 giorni dopo
<i>PAZIENTE CON PATOLOGIA OSTEOMETABOLICA – CATEGORIA R+</i>		
Bifosfonati *	7 giorni prima	30-45 giorni dopo
Denosumab	Nessuna sospensione **	

* da più di 3 anni oppure da meno di 3 anni e in presenza di altri fattori di rischio sistemici.
** valutare urgenza/procrastinabilità della procedura e definirne correttamente il timing.



sistemiche del paziente relative alla patologia di base e i rischi associati alla sospensione della terapia (es. effetto rebound per denosumab).

A oggi non esiste, comunque, alcuna evidenza scientifica che supporti la reale validità della sospensione delle terapie ONJ-relate prima di una procedura odontoiatrica invasiva, al fine di ridurre il rischio di insorgenza di ONJ, se non l'esperienza clinica.

Nei pazienti in terapia con farmaci a prevalente azione anti-angiogenetica, con emivita conosciuta e piuttosto breve (come per denosumab e differentemente dai BP) la sospensione del farmaco favorirebbe una più rapida guarigione dei siti chirurgici e per tanto è consigliata. Al fine di prevenire le complicanze post-chirurgiche e favorire la guarigione delle ferite, è essenziale interrompere la terapia almeno 5-8 settimane prima dell'intervento chirurgico; la ripresa della terapia non deve essere iniziata per almeno 28 giorni dopo una chirurgia maggiore o fino a completa guarigione della ferita chirurgica. Si ritiene prudente valutare con il medico prescrittore la sospensione di bevacizumab almeno 6 settimane prima delle procedure chirurgiche odontoiatriche.

ASL VC
S.S. Risk Management
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.

L'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) è una reazione avversa di Classe C (Chronics o Continuous) secondo la classificazione delle ADR in base alla loro natura; è caratterizzata da dose e tempo dipendenza e dipende dall'accumulo o dall'uso cronico del farmaco.

Come tale, l'osteonecrosi delle ossa mascellari DEVE essere segnalata al Responsabile Locale di Farmacovigilanza secondo le modalità previste. Ancorché sia una ADR conosciuta è importante caratterizzarne gli aspetti clinici, la gravità e la sua incidenza nella popolazione sottoposta a terapia, sia in campo oncologico sia in campo osteometabolico.



Per le modalità di segnalazione, per scaricare i modelli cartacei oppure per inviare una segnalazione on-line utilizza i QR-code laterali.



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



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 6, No. 4, Aprile 2023.



Antistaminici: uso improprio tra adolescenti.

Sul social network Tik Tok, il farmaco antistaminico a base di ciproptadina [*Periactin*®] viene consigliato impropriamente come oressigeno per l'aumento di peso a fini estetici (per ridefinire le forme del corpo, in particolare seno e glutei). Il fenomeno è emerso soprattutto in Francia e riportato da diverse testate. A tale proposito, la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) ha diffuso in una nota il corretto utilizzo e gli effetti avversi del prodotto.

L'uso improprio della ciproptadina come oressigeno è antico, ma è comunque riapparso negli ultimi anni, prima in diversi paesi del continente africano, poi in Francia. Questa pratica è attualmente trasmessa sui social network con video che promuovono l'utilizzo di questo farmaco a fini estetici, per assomigliare a determinati modelli o influencer.

La ciproptadina è un antistaminico H₁ indicato nel trattamento sintomatico delle allergie, qui utilizzato impropriamente per i suoi effetti collaterali oressigeni, ai fini dell'aumento di peso. L'uso off-label espone a molti effetti indesiderati dovuti alle sue proprietà sedative, atropiniche, adrenolitiche e antiserotonergiche; effetti il più delle volte trascurati dai pazienti utilizzatori.

La ciproptadina, che non ha più un posto nella strategia terapeutica come antistaminico e ne vede un uso improprio, espone a numerosi effetti avversi: neurologici, psichiatrici, cardiaci, ematologici o digestivi. La SFPT ritiene che il rapporto rischio/beneficio della ciproptadina debba essere rivalutato al fine di revocare la sua autorizzazione all'immissione in commercio ovvero di definirne un regime prescrittivo più rigido.

La ciproptadina è un antagonista principalmente dei recettori H₁, 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}. A differenza dei farmaci anoressizzanti ritirati dal mercato come il benfluorex, la dexfenfluramina e la fenfluramina, che hanno proprietà agoniste 5-HT_{2C}, la ciproptadina ha effetti oressigeni legati all'antagonismo del recettore 5-HT_{2C}. Anche l'aumento di peso con i neurolettici antipsicotici di seconda generazione è mediato da questo meccanismo d'azione. Il recettore 5-HT_{2C} nell'ipotalamo induce un feedback negativo sul recettore della grelina GHSR₁ (recettore secretagogo dell'ormone della crescita 1). Pertanto, l'antagonismo del recettore 5-HT_{2C} induce una sovraregolazione sulla via di segnalazione oressigenica mediata dalla grelina, inibendo il feedback negativo. A causa di queste proprietà farmacologiche, la ciproptadina è un farmaco con proprietà oressigene che inducono l'aumento di peso, ricercato nei casi di uso improprio.

L'uso a fini oressigeni della ciproptadina è stato autorizzato non appena il farmaco è entrato in commercio, negli anni '70, ma questa

In questo numero.

Antistaminici: uso improprio negli adolescenti.	1
Fluorochinolonici: rispetto delle limitazioni.	2
Attenzione a desmopressina spray nasale.	2
Revisione di idrossiprogesterone caproato.	2
Inibitori dell'aromatasi e tendinopatie.	3
Evitare di prescrivere pregabalin in gravidanza.	3
Intossicazione da digossina.	3
Rischi da consumo di liquirizia.	4

indicazione è stata eliminata negli anni '90. L'uso off-label è però continuato e, negli ultimi anni, è ricomparso, principalmente in alcuni paesi del continente africano, prima di arrivare in Europa.

In uno studio osservazionale sulla popolazione di Kinshasa (Repubblica Democratica del Congo), gli autori hanno riscontrato un tasso di uso improprio della ciproptadina come oressigeno superiore al 70%. Si trattava principalmente di una popolazione di giovani donne che ne faceva uso per lunghi periodi (più di 1 anno). [*Subst Abuse Treat Prev Policy. 2016;11:7.*]

Questa pratica è ora ampiamente diffusa sui social network con video di impressionanti trasformazioni fisiche che promuovono l'uso di ciproptadina, con decine o addirittura centinaia di migliaia di visualizzazioni. Sempre tramite social network, un farmacista promuove la ciproptadina nel suo uso improprio senza menzionare i rischi associati all'assunzione di questo farmaco, generando nei consumatori fiducia in questo uso improprio. Alcuni account sui social network propongono anche la rivendita diretta di ciproptadina in pastiglie o sciroppo per fini estetici. La vendita su Internet e nelle farmacie senza prescrizione medica facilitano, inoltre, l'accesso alla ciproptadina nel contesto del misuso.

La ciproptadina ha un meccanismo d'azione non selettivo per i recettori dell'istamina H₁ ed espone a molti effetti avversi legati alle sue spiccate proprietà sedative, atropiniche, adrenolitiche e antiserotonergiche.

L'uso improprio può favorire la comparsa di effetti avversi non necessariamente noti all'utente quali sonnolenza, ridotta vigilanza, vertigini, allucinazioni, ansia, midriasi, danni al fegato (colestasi), ritenzione urinaria e insorgenza di aritmie cardiache. Sono stati segnalati anche casi di anemia e agranulocitosi.

In Italia, attualmente, il farmaco risulta carente sul mercato regolare.

Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique

<https://sfpt-fr.org/pharmacofact-blog/1808-fo10-mesusage-dun-anti-histaminique-h1-cyproheptadine-periactine-pour-la-prise-de-poids>

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: rispetto delle limitazioni d'uso.

I medicinali a base di fluorochinoloni sono una famiglia di antibiotici ad ampio spettro che uccidono i batteri e combattono le infezioni. Sono usati per trattare alcuni tipi di infezioni gravi quando altri antibiotici non sono adatti.

Il comitato per la sicurezza dell'EMA, il PRAC, ribadisce agli operatori sanitari che l'uso di antibiotici fluorochinolonici somministrati per via orale, iniezione o inalazione deve essere limitato; ciò a causa del rischio di effetti collaterali invalidanti, di lunga durata e potenzialmente irreversibili.

Queste restrizioni sono state introdotte nel 2019, a seguito di una revisione a livello di UE su questi effetti collaterali molto rari ma gravi.

Uno studio finanziato dall'EMA ha dimostrato che sebbene l'uso di antibiotici fluorochinolonici sia diminuito, questi medicinali sono ancora prescritti al di fuori delle indicazioni raccomandate.

Le restrizioni sull'uso degli antibiotici fluorochinolonici implicano che questi medicinali non devono essere usati:

- per trattare infezioni che possono risolversi senza trattamento o che non sono gravi (come le infezioni alla gola);
- per il trattamento di infezioni non batteriche, ad es. prostatite non batterica (cronica);
- per prevenire la diarrea del viaggiatore o le infezioni ricorrenti del tratto urinario inferiore (infezioni urinarie che non si estendono oltre la vescica);
- per il trattamento di infezioni batteriche lievi o moderate, a meno



Desmopressina spray nasale: aritmia e tossicità riproduttiva.

Minirin/DDAVP 50 mcg/ml spray nasale, soluzione, medicinale contenente il principio attivo desmopressina è indicato per il trattamento di: diabete insipido ipofisario, idiopatico o sintomatico; poliuria e polidipsia post-chirurgiche, reversibili o permanenti e per la diagnosi differenziale del diabete insipido e prove di funzionalità renale. Minirin/DDAVP 50mcg/ml spray nasale, soluzione contiene l'agente stabilizzante clorbutanolo.

L'esposizione al clorbutanolo in seguito alla somministrazione endovenosa è stata associata a un prolungamento dell'intervallo QT comportando un potenziale rischio di aritmia. Studi preclinici hanno dimostrato che il clorbutanolo può causare tossicità riproduttiva.

Non è noto in che misura il clorbutanolo si renda disponibile a livello sistemico in seguito alla somministrazione nasale di Minirin/DDAVP 50mcg/ml spray nasale, soluzione ma, se completamente assorbito, l'esposizione stimata supera la soglia di esposizione giornaliera consentita (0,5 mg/giorno).

Anche se dai dati di sicurezza post commercializzazione non sono stati identificati problemi di sicurezza relativi a cardiotoxicità o tossicità riproduttiva per Minirin/DDAVP 50mcg/ml spray nasale, soluzione, le informazioni del prodotto sono state aggiornate a causa della gravità dei potenziali effetti nocivi dovuti all'esposizione al clorbutanolo.

L'utilizzo del prodotto deve essere preso in considerazione solo qualora non siano disponibili formulazioni alternative di desmopressina senza clorbutanolo o queste non siano adatte all'uso.

AIFA - Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804926/2023.05.12_NIL_Minirin.pdf

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.

IMPORTANTE

Interrompi l'assunzione dell'antibiotico fluorochinolonico 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 anormali (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.

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

che gli altri medicinali antibatterici comunemente raccomandati per queste infezioni non possano essere utilizzati.

È importante sottolineare che i fluorochinoloni devono essere evitati nei pazienti che hanno avuto in precedenza gravi effetti collaterali con un antibiotico fluorochinolonico o chinolonico. Devono essere usati con particolare cautela negli anziani, nei pazienti con malattie renali e in coloro che hanno subito un trapianto di organi perché questi pazienti sono a maggior rischio di danni ai tendini. Poiché anche l'uso di un corticosteroide con un fluorochinolone aumenta questo rischio, l'uso combinato di questi medicinali deve essere evitato.

Comunicazione EMA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804926/2023.05.12_com-EMA_Antibiotici-fluorochinolonici_IT.pdf



Revisione dei medicinali a base di idrossiprogesterone.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha avviato una revisione dei medicinali contenenti idrossiprogesterone a seguito di problemi inerenti la sicurezza e l'efficacia. Nell'UE, questi medicinali sono disponibili come idrossiprogesterone caproato e vengono somministrati con iniezioni alle donne in gravidanza per prevenire l'interruzione della gravidanza o il parto prematuro. In alcuni paesi sono anche autorizzati per il trattamento di vari disturbi ginecologici, compresi i disturbi causati dalla mancanza di progesterone.

Il comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) ha avviato questa revisione a causa di quanto emerso dai risultati di uno studio che ha suggerito che i soggetti esposti all'idrossiprogesterone caproato in utero potrebbero avere un aumentato rischio di cancro rispetto ai non esposti. Il rischio sembrava aumentare quando il medicinale veniva usato durante il primo trimestre di gravidanza e con il numero di iniezioni somministrate. L'uso di idrossiprogesterone caproato durante il secondo o terzo trimestre sembrava aumentare ulteriormente il rischio di cancro per i maschi ma non per le femmine.

I risultati di un secondo studio hanno inoltre suggerito che l'idrossiprogesterone caproato non è più efficace del placebo nel prevenire il parto prematuro ricorrente o le complicazioni mediche dovute alla prematurità nel neonato.

L'idrossiprogesterone caproato è disponibile come soluzione iniettabile in Italia con il nome commerciale Lentogest®: la specialità medicinale Proluton® Depot è stata revocata su rinuncia dell'azienda produttrice.

Comunicazione EMA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804926/2023.05.12_com-EMA_avvio_referral_idrossiprogesterone_caproato.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. Fallo on-line sul portale AIFA.

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



Tendinopatia associata ad inibitori dell'aromatasi di terza generazione.

Health Canada ha riesaminato le prove sui rischi di tendinite, tenosinovite e rottura del tendine correlati all'uso di inibitori dell'aromatasi di terza generazione per determinare l'eventuale necessità di azioni normative.

Un tendine è un tessuto fibroso simile a una corda che attacca il muscolo all'osso. Una sottile guaina fibrosa circonda il tendine. I disturbi del tendine includono infiammazione del tendine (tendinite), lacerazioni del tendine (rottura del tendine) e infiammazione della guaina del tendine (tenosinovite). I disturbi ai tendini possono causare gravi limitazioni fisiche e, in alcuni casi, richiedere un intervento chirurgico.

Gli inibitori dell'aromatasi di terza generazione sono farmaci da prescrizione autorizzati per la vendita per il trattamento del cancro al seno nelle donne che hanno raggiunto la menopausa.

Ci sono attualmente 3 inibitori dell'aromatasi sul mercato canadese: Arimidex® (anastrozolo), Aromasin® (exemestane) e Femara® (letrozolo). Le versioni generiche di tutti e 3 gli inibitori dell'aromatasi sono

disponibili in Canada [gli stessi farmaci sono in commercio in Italia].

Health Canada ha esaminato 5 studi randomizzati controllati (RCT) che includevano un totale di 28.873 pazienti. Gli eventi segnalati di tendinite e tenosinovite, che erano infrequenti (meno dell'1%), sono stati probabilmente collegati all'uso di inibitori dell'aromatasi di terza generazione. Non è stato possibile escludere un collegamento con la rottura del tendine, evento raro (meno dello 0,1%).

Health Canada ha anche esaminato 25 case report (2 canadesi e 23 internazionali) di rottura del tendine (10 casi) e tendinite (15 casi). Dei 10 casi segnalati di rottura del tendine, 4 riguardavano l'uso di anastrozolo, 4 letrozolo e 2 exemestane (1 canadese).

La revisione canadese ha concluso che esiste probabilmente un legame tra l'uso di inibitori dell'aromatasi di terza generazione e i rischi di tendinite e tenosinovite. Non si può escludere un legame con la rottura del tendine.

Government of Canada – Health Canada:

<https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00289>.



In Europa, nel mese di agosto 2019, il Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) di EMA, in relazione a letrozolo, sulla base delle prove disponibili, era giunto alla conclusione che un aggiornamento delle informazioni sul prodotto fosse giustificato in relazione alle reazioni avverse al farmaco "tendinite" (frequenza non comune) e "rottura del tendine" (frequenza rara), al fine di informare gli operatori sanitari e i pazienti in merito a tali rischi.

Modifica del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) - Paragrafo 4.4.

"Tendinite e rottura del tendine - Possono verificarsi tendinite e rotture del tendine (raro). Devono essere avviati un attento monitoraggio dei pazienti e misure appropriate (ad esempio l'immobilizzazione) per il tendine interessato.



Evitare pregabalin in gravidanza.

Pregabalin è un medicinale antiepilettico utilizzato per il trattamento del dolore neuropatico e come terapia aggiuntiva per le crisi parziali.

Le donne devono usare una contraccezione efficace se stanno assumendo pregabalin e il trattamento non deve essere prescritto alle donne in gravidanza a meno che i benefici per la madre non superino chiaramente i potenziali rischi per il nascituro.

L'avvertimento rafforzato segue i dati recenti di uno studio osservazionale nordico su oltre 2.700 donne in gravidanza esposte a pregabalin nel primo trimestre. Lo studio ha utilizzato i dati dei registri nazionali in Danimarca, Finlandia, Norvegia e Svezia e ha confrontato i bambini nati da madri che assumevano pregabalin, lamotrigina, duloxetina o nessuno di questi medicinali. Lo studio ha rilevato una maggiore prevalenza di malformazioni congenite maggiori tra i bambini esposti a pregabalin in utero rispetto ai bambini non esposti (5,9% vs. 4,1%).

In risposta a questi risultati, la categoria di gravidanza per pregabalin è stata modificata da B3 a D in Australia.

Gli operatori sanitari devono informare le donne che usano pregabalin sui potenziali rischi per il nascituro e consigliare loro di utilizzare una contraccezione efficace durante il trattamento.

Pregabalin deve essere prescritto durante la gravidanza solo se il beneficio per la paziente supera chiaramente il rischio potenziale per il feto: la paziente deve comprendere i benefici e i rischi di pregabalin ed essere consapevole delle alternative e partecipare al processo decisionale.

Australian Government – Therapeutic Goods Administration:
<https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/avoid-prescribing-pregabalin-pregnancy-if-possible>

Drug Saf. 2023 Apr 26. doi: 10.1007/s40264-023-01307-2.



Intossicazione da digossina.

La digossina è un glicoside cardiaco che aumenta la forza di contrazione del miocardio e riduce la conduttività all'interno del nodo atrioventricolare del cuore. Viene utilizzato nella gestione dell'insufficienza cardiaca sistolica e di alcune aritmie sopraventricolari, in particolare flutter atriale e fibrillazione.

La digossina ha un indice terapeutico ristretto e la tossicità è un problema clinico ben noto, associato a morbidità e mortalità significative. La tossicità può verificarsi a seguito di un sovradosaggio acuto e nei pazienti in terapia a lungo termine.

Le caratteristiche cliniche della tossicità sono spesso aspecifiche e i pazienti possono presentare disturbi visivi e sintomi cardiaci (aritmia), gastrointestinali (nausea, vomito, dolore addominale) e neurologici (confusione, debolezza, delirio).

I livelli sierici di digossina possono essere utilizzati per aiutare la diagnosi, ma non sono correlati in modo coerente con le manifestazioni cliniche della tossicità. I pazienti presentano un rischio maggiore di tossicità da digossina quando i livelli sierici di digossina superano i 2 ng/mL. Tuttavia, la tossicità può verificarsi anche quando i livelli sierici rientrano nell'intervallo terapeutico, specialmente in presenza di alcuni disturbi elettrolitici (ad esempio, ipokaliemia).

Esistono diversi fattori di rischio per la tossicità della digossina (compromissione renale, farmaci concomitanti, età, comorbidità, squilibri elettrolitici, malattie acute (disidratazione, insufficienza cardiaca) e i livelli sierici di digossina devono essere interpretati insieme ad altri marcatori clinici, come i livelli sierici di potassio e i test di funzionalità renale e tiroidea.

New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority (MEDSAFE).
Prescriber Update 44(1): 11–13. marzo 2023.

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



Rischi da consumo di liquirizia: ipertensione e disturbi cardiaci.

Mangiare regolarmente grandi quantità di cibo contenente liquirizia può causare avvelenamenti gravi e potenzialmente letali, anche in individui sani. A seguito dei casi di avvelenamento registrati dai centri antiveleni dal 2012 al 2021, l'ANSES (Agenzia francese per la salute e la sicurezza alimentare, ambientale e sul lavoro) raccomanda di consumare la liquirizia solo saltuariamente e con moderazione.

La glicirizina è il composto più abbondante nella radice di liquirizia. Per il suo notevole potere dolcificante, viene utilizzato in un'ampia varietà di prodotti tra cui caramelle, gomme da masticare, snack, prodotti da forno, gelati e sorbetti; si trova anche in bibite e sciroppi, bevande alcoliche a base di estratti di liquirizia (pastis, ouzo, raki, ecc.), pastis analcolici, birra e integratori alimentari.

La glicirizina, metabolizzata fino a liberare acido glicirretico (GA), si comporta come potente inibitore competitivo della 11-beta-idrossisteroide-deidrogenasi di tipo 2 (11-beta-HSD-2), l'enzima che converte rapidamente il cortisolo a cortisone inattivo. Per queste ragioni, l'assunzione di derivati di liquirizia è stata associata ad effetti avversi quali ipopotassiemia, ritenzione di sodio, ipertensione arteriosa e miopatia fino alla rabdomiolisi. È stato segnalato un caso di fibrillazione ventricolare (Lancet 2009; 373:1144).

Lo studio condotto dall'Agenzia francese, in collaborazione con i centri antiveleni, ha evidenziato che 64 persone sono state intossicate dopo aver consumato bevande o alimenti a base di liquirizia. Dal resoconto dell'agenzia, il 42% dei casi sono risultati gravi, con sintomi di ipertensione e disturbi cardiaci. In generale, l'evoluzione dei sintomi è risultata non eccessivamente grave con un solo caso limite che ha portato un paziente al decesso per intossicazione, in combinazione con una grave malattia al fegato.

L'ANSES ha osservato che queste intossicazioni non sono state causate da un consumo normale, ma da un uso non conforme e cronico della liquirizia. I prodotti consumati erano soprattutto bevande analcoliche (pastis senza alcool), con grandi dosi ingerite quotidianamente. Seguono bevande alcoliche (pastis, dose ingerita da 400 a 2000 ml al giorno), dolci (ad esempio consumo di una scatola



di caramelle al giorno), tisane, integratori alimentari (assunzione di 46 compresse invece di una, etc.) e lo sciroppo di liquirizia.

Mangiare regolarmente grandi quantità di alimenti contenenti liquirizia può causare gravi sintomi, anche in individui sani che non hanno mai avuto la pressione alta.

L'agenzia raccomanda di non superare i 10 mg di glicirizina al giorno, facendo attenzione a non moltiplicare le fonti di assunzione attraverso alimenti, farmaci e prodotti del tabacco.

Inoltre, si possono verificare interazioni farmacodinamiche tra liquirizia e fludrocortisone a causa degli effetti mineralcorticoidi, ma anche tra liquirizia e farmaci che determinano una perdita di potassio, come i diuretici. Pertanto, i pazienti in trattamento con questi farmaci devono evitare il consumo regolare di liquirizia.

Può essere difficile per il consumatore sapere se il suo consumo è eccessivo a causa dell'insufficienza di informazioni presenti sull'etichettatura dei prodotti contenenti liquirizia o i suoi derivati; importante è il ruolo, in questo caso, dell'operatore sanitario.

ANSES - Rapport d'étude de toxicovigilance
<https://www.anses.fr/en/system/files/Toxicovigilance2022AUTO0077Ra.pdf>

ASL VC

S.S.S. Risk Management
 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 e per scaricare i modelli, visitate il nostro sito Web al seguente indirizzo:

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



Per inviare on-line una segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaco o a vaccino:

<https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>



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. 6, No. 5, Agosto 2023.

RISK Management

Farmaci off-label in pediatria: un argomento sempre attuale.

Un unico "filo rosso" lega in maniera indissolubile ricercatori, pediatri e bambini: si tratta dei cosiddetti farmaci off-label, che rappresentano circa il 50% delle potenziali prescrizioni in età pediatrica. Un'ampia gamma di principi attivi per i quali non esiste ancora l'autorizzazione all'uso nei bambini e che, nonostante questo, vengono comunemente impiegati, in tutto il mondo, con indicazioni, dosaggi e formulazioni non specificamente approvati per l'età pediatrica.

Per i ricercatori - e, conseguentemente, per i produttori dei farmaci - il problema risiede nella difficoltà di condurre studi adeguatamente disegnati, dimensionati e focalizzati sul corretto target di età. Senza di questi, non è possibile ottenere dalle agenzie regolatorie le necessarie autorizzazioni affinché il farmaco possa essere commercializzato anche per l'età pediatrica e possa essere riportata nella scheda tecnica la relativa indicazione. Gli ostacoli che spesso rendono difficile - e talora impraticabile - questo passaggio non sono pochi, tutti ampiamente noti e già ripetutamente affrontati in letteratura.

L'aspetto etico è quello più immediatamente cogente: i bambini sono una popolazione in sé vulnerabile e questo costituisce un evidente freno alla conduzione di sperimentazioni cliniche su temi potenzialmente anche molto rilevanti.

È interessante, a questo proposito, quanto esplicitato dall'American Academy of Pediatrics: "L'assenza di etichettatura per uno specifico gruppo di età o per una specifica patologia non significa necessariamente che l'uso del farmaco sia improprio per quell'età o per quella patologia. Piuttosto, significa soltanto che le evidenze richieste dalla normativa per permettere l'inclusione nella scheda tecnica (etichetta) non sono state ritenute sufficienti dalla FDA."

Il punto di vista dei pediatri è un po' diverso e, allo stesso tempo, complementare. A fronte di un problema clinico rilevante (frequente in neonatologia e in terapia intensiva, per molte malattie croniche o

In questo numero.

Farmaci off-label in pediatria.	1
Revisione su esposizione paterna a valproato.	2
Simponi®: infortuni con la penna SmatJect.	2
Pralsetinib e tubercolosi extrapolmonare.	2
Iponatriemia da diuretici: differenze di genere.	3
Associazione salbutamolo/ipratropio in pediatria.	3
Domperidone come stimolante della lattazione.	3
Il Manifesto di Erice sugli integratori alimentari.	4

patologie rare) per il quale l'impiego off-label di un farmaco potrebbe essere vantaggioso, il pediatra deve fare affidamento sulle migliori prove reperibili in letteratura, sul parere di esperti o su quanto codificato per l'adulto. È un passo, questo, che pur se compiuto nel migliore interesse del paziente, richiede l'attenta valutazione del rapporto rischi-benefici, l'ottenimento di un consenso realmente informato da parte dei genitori (e del minore stesso, se in grado di darlo) e, spesso, la necessità di produrre documentazione scientifica adeguata a supporto della propria decisione.

Dal punto di vista pratico, vale la pena sottolineare due aspetti cardine dell'uso off-label in pediatria: il primo riguarda il percorso prescrittivo e il secondo il tema della sicurezza per il paziente e quindi della responsabilità del pediatra.

Le implicazioni per la sicurezza del paziente e, di conseguenza, per il profilo di responsabilità del prescrittore appaiono del tutto evidenti e richiamano ancora una volta il pediatra all'inderogabile obbligo di agire con consapevolezza e prudenza, valutando il rapporto rischi-benefici al meglio delle conoscenze al momento disponibili.

Focus Farmacovigilanza

<https://www.farmacovigilanza.eu/content/i-farmaci-label-pediatria-dalla-ricerca-ai-bambini-e-ritorno>

I pazienti che sono in terapia con antibiotici fluorochinoloni a uso sistemico ed inalatorio devono essere informati sul rischio di gravi reazioni avverse a carico del sistema muscoloscheletrico e nervoso, che possono potenzialmente essere persistenti e gravi; devono altresì consultare un medico ai primi segni di queste reazioni gravi.

Particolare attenzione va prestata a pazienti anziani, ai soggetti trattati anche con corticosteroidi, con insufficienza renale o trapiantati.

Gli antibiotici fluorochinoloni devono essere prescritti solo nelle indicazioni approvate e dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi sul singolo paziente.

ANTIBIOTICI FLUOROCHINOLONICI avvertenze importanti

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 dolente fino a quando non avrai consultato il medico.
- Dolore o gonfiore alle articolazioni di spalla, braccia o gamba.
- Dolore o sensazioni anormali (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.



AIFA
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

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.



Revisione dei dati sull'esposizione paterna al valproato.

Il Comitato per la Valutazione dei Rischi in Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) sta attualmente valutando i risultati di uno studio di sicurezza post-autorizzativo (PASS), relativo al rischio di disordini del neurosviluppo (NDD) e di malformazioni congenite nei bambini i cui padri assumevano valproato nei tre mesi precedenti il concepimento.

Questo studio è stato richiesto a seguito della rivalutazione della sicurezza dell'uso di valproato nelle donne in età fertile e in gravidanza effettuata nel 2018 ed è stato condotto da un consorzio di aziende titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali contenenti valproato, utilizzando dati provenienti da diversi database di registri in Norvegia, Svezia e Danimarca.

I risultati iniziali dello studio potrebbero indicare un aumento del rischio di NDD nei bambini nati da uomini che assumevano valproato nei tre mesi prima del concepimento.

L'analisi retrospettiva di questi registri ha confrontato bambini i cui padri erano stati trattati con valproato nei tre mesi precedenti il concepimento con bambini i cui padri erano stati trattati con lamotrigina o levetiracetam.

Lo studio presenta alcune limitazioni che rendono difficoltosa l'interpretazione univoca dei risultati. Sono pertanto necessari ulteriori approfondimenti per valutare la robustezza di queste evidenze.

Per tale motivo, il PRAC ha richiesto al consorzio di aziende titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali contenenti



valproato di fornire quanto prima informazioni aggiuntive e analisi supplementari dei dati, in maniera tale da garantire che lo studio sia attentamente esaminato e i risultati pienamente attendibili. L'esito di questa valutazione sarà comunicato ai pazienti e agli operatori sanitari non appena disponibile.

I pazienti di genere maschile in trattamento con valproato non devono interrompere l'assunzione del medicinale senza parlarne con il medico, poiché l'interruzione improvvisa espone i pazienti epilettici alla ricorrenza delle convulsioni e i pazienti con disturbo dell'umore a peggioramento clinico.

Comunicazione EMA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804926/2023-08-17_com-EMA_valproato_IT.pdf



Simponi®: infortuni con la penna SmartJect.

Simponi® (golimumab) è disponibile come soluzione per la somministrazione sottocutanea con frequenza mensile; si trova in commercio sia la penna preriempita SmartJect sia la siringa preriempita di Simponi® (due dispositivi diversi per la somministrazione).

Sono stati segnalati infortuni accidentali da puntura d'ago, aghi piegati o curvati e mancata attivazione del dispositivo per la penna preriempita di Simponi® (SmartJect).

Le istruzioni per l'uso sono state, pertanto, aggiornate come segue:

- se rimosso, non reinserire il cappuccio nella penna preriempita, per evitare di piegare l'ago;
- utilizzare solo l'addome o la coscia come sito di iniezione;
- effettuare la somministrazione impiegando due mani (una mano per tenere la penna preriempita e l'altra mano per premere il pulsante blu ed effettuare l'iniezione);
- non pizzicare la pelle quando viene posizionata la penna preriempita e durante l'iniezione;
- premere il dispositivo contro la pelle fino a quando il manicotto di sicurezza verde non scivola completamente nella copertura trasparente PRIMA di premere il pulsante blu (solo la parte più ampia del manicotto di sicurezza verde rimane all'esterno della copertura trasparente).

Tutti i pazienti e i caregivers, inclusi quelli che sono stati precedentemente istruiti sull'uso della penna preriempita Smartject, devono essere aggiornati sull'utilizzo appropriato del dispositivo in conformità alle istruzioni per l'uso revisionate.

AIFA - Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.08.09_NII_Simponi-golimumab_IT.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. Fallo on-line sul portale AIFA.



Pralsetinib e rischio di tubercolosi extrapolmonare.

Gavreto® (pralsetinib) è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la fusione del gene RET (REarranged during Transfection), non precedentemente trattati con un inibitore di RET.

Un'indagine dei dati globali di sicurezza relativi a pralsetinib ha identificato 9 casi di tubercolosi in pazienti trattati, la maggior parte dei quali (7/9) è stata registrata in regioni dove la tubercolosi è endemica. Nella maggior parte dei casi è stata segnalata tubercolosi extrapolmonare, come tubercolosi linfonodale, tubercolosi peritoneale o tubercolosi renale.

Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere valutati per tubercolosi attiva ed inattiva ("latente"); nei pazienti con tubercolosi attiva o latente, la terapia antimicotubercolare standard deve essere avviata prima di iniziare il trattamento con Gavreto®.

La co-somministrazione di pralsetinib con forti induttori del CYP3A4 come rifabutina e rifampicina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di pralsetinib, diminuendo potenzialmente l'efficacia di pralsetinib.

La co-somministrazione di pralsetinib con forti induttori del CYP3A4 deve essere evitata; se non può essere evitata, la dose di pralsetinib deve essere aumentata.

È in corso un aggiornamento delle informazioni sul prodotto per includere il rischio di tubercolosi e le relative raccomandazioni per l'analisi ed il trattamento.

Comunicazione EMA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.06.16_NII_Gavreto_pralsetinib_IT.pdf

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



Iponatriemia indotta da diuretici: differenze di genere.

I risultati di uno studio caso-controllo olandese indicano che le donne in terapia con farmaci diuretici sono più a rischio di ricovero ospedaliero dovuto a iponatriemia rispetto agli uomini.

Lo studio, che ha analizzato i dati di una coorte di utilizzatori di diuretici comprendente 524.683 donne e 362.252 uomini, ha indagato le potenziali differenze di genere nei ricoveri ospedalieri da iponatriemia indotta da questi farmaci.

Dall'analisi è emerso che le donne avevano un rischio quasi due volte maggiore rispetto agli uomini di ospedalizzazione associata a iponatriemia durante la terapia con diuretici - Odds Ratio (OR) 1,86, limiti di confidenza al 95% (IC_{95%}) 1,64-2,11 - e l'aumento del rischio persisteva anche dopo l'aggiustamento per alcuni fattori confondenti quali l'età, la dose giornaliera di diuretici assunta, la durata d'uso, il numero di diuretici utilizzati e l'assunzione di altri farmaci potenzialmente in grado di causare iponatriemia - OR aggiustato (OR_{agg}) 2,65, IC_{95%} 2,31-3,04.

Il rischio durante l'utilizzo di diuretici tiazidici era più elevato per le donne rispetto agli uomini (OR 2,24, IC_{95%} 1,86-2,69). Dopo

l'aggiustamento per le covariabili, le donne avevano ancora un rischio di ricovero da iponatriemia più elevato rispetto agli uomini (OR_{agg} 3,06, IC_{95%} 2,51-3,73).

Le donne che utilizzavano diuretici dell'ansa avevano un rischio maggiore rispetto agli uomini (OR 1,51, IC_{95%} 1,26-1,82); la differenza di rischio è rimasta dopo l'aggiustamento per le covariabili (OR_{agg} 2,30, IC_{95%} 1,86-2,83).

Nel caso degli antagonisti dell'aldosterone, il rischio per le donne non era diverso rispetto agli uomini (OR 1,20, IC_{95%} 0,94-1,53), ma l'aumento del rischio diventava statisticamente significativo rispetto agli uomini dopo l'aggiustamento per le covariabili (OR_{agg} 2,45, IC_{95%} 1,81-3,32).

Se è noto che i diuretici possono causare gravi disturbi elettrolitici, non sono completamente chiari i meccanismi alla base di quanto osservato. È possibile che differenze di genere nei livelli ematici di vasopressina e nell'attività di recettori e trasportatori coinvolti nella regolazione dell'equilibrio idrosalino siano in grado di influenzare il rischio.

Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2023;32:635-642.
DOI: 10.1002/pds.5592

Journal of Personalized Medicine
J. Pers. Med. 2023, 13, 833. <https://doi.org/10.3390/jpm13050833>

Article

Oral Corticosteroid Abuse and Self-Prescription in Italy: A Perspective from Community Pharmacists and Sales Reports before and during the COVID-19 Era

Emmanuele Nappi^{1,†}, Enrico Kobayashi^{2,†}, Giovanni Puletti^{1,3,4}, Marta Casini^{3,4,†} on behalf of the SGGP Group, Carolina Carosio⁵, Flora Romano⁷, Nicolina Floris^{2,8}, Claudio Parmigiani⁹, Carlo Salvioni⁶, Luca Malvezzi^{7,9,10}, Francesca Puggioni¹, Giorgio Walter Canonica^{1,3}, Enrico Heffler^{1,3,4,8} and Corrado Giua^{2,8}

¹ Personalized Medicine, Asthma and Allergy, IRCCS Humanitas Research Hospital, Via Manzoni 56, Rozzano, 20089 Milan, Italy; emmanuele.nappi@humanitas.it (E.N.); francesca.puggioni@humanitas.it (F.P.); giorgio.waltercanonica@humanitas.it (G.W.C.); enrico.heffler@humanitas.it (E.H.)
² Società Italiana Farmacia Clinica (SIFAC), Via San Regina Margherita 30, 00124 Cagliari, Italy; emma.kobayashi@gmail.com (E.K.); floraromano_90@libero.it (F.R.); nicola.floris@unife.it (N.F.); corrado.giua@unife.it (C.G.)

La richiesta in farmacia di corticosteroidi sistemici in automedicazione è passata dal 34,8% al 43,9% durante la pandemia da Sars-CoV-2, con maggiori rischi di abuso ed effetti collaterali.

È quanto emerge da uno studio retrospettivo italiano che ha osservato l'aumento di desametasone (il corticosteroide sintetico indicato per il trattamento dei casi gravi di Covid), mentre prednisone e metilprednisolone sono rimasti pressoché stabili.

I corticosteroidi sono efficaci nel trattamento di numerose condizioni di salute, ma il loro uso potrebbe dare effetti collaterali significativi su vari sistemi (muscoloscheletrico, cardiovascolare, endocrinologico, oculare e neuropsichiatrico). Inoltre, cicli sistemici brevi (< 30 giorni) aumentano il rischio di gravi effetti avversi come sepsi, tromboembolia venosa e fratture.



Associazione salbutamolo e ipratropio in pediatria.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) richiama l'attenzione su alcune importanti modifiche alle informazioni di prodotto dei medicinali contenenti la combinazione a dose fissa di salbutamolo e ipratropio bromuro (0,375% + 0,075%).

In esito ad una revisione dei dati di efficacia e sicurezza di tali prodotti medicinali, le indicazioni sono state ristrette al trattamento del broncospasmo nei pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) che necessitano di una regolare terapia sia con ipratropio bromuro sia con salbutamolo. Pertanto, l'uso dei prodotti medicinali a base di tale associazione è stato ristretto alla sola popolazione adulta (>18 anni di età). Non è quindi più indicato l'uso nei bambini e negli adolescenti.

La restrizione si è resa necessaria in quanto è stato osservato un aumento del numero di eventi indesiderati, spesso gravi, dovuti a errori terapeutici nell'uso del medicinale, soprattutto nella fascia pediatrica. Nelle attuali linee guida di pratica clinica non vi è alcuna raccomandazione relativamente all'utilizzo della combinazione fissa salbutamolo/ipratropio nell'asma bronchiale pediatrica. Il salbutamolo rientra tra i principi attivi utilizzati per un rapido sollievo dei sintomi asmatici (fase 1 del trattamento) mentre la somministrazione di ipratropio può essere presa in considerazione nel trattamento di gravi riacutizzazioni (fase 2 del trattamento) in associazione a agonisti β₂ ad un dosaggio da stabilire a seconda dell'età del bambino. In caso di necessità, i pazienti pediatrici potranno essere trattati con i due medicinali monocomponente disponibili, a base dei due principi attivi separati, in modo da permettere un aggiustamento del dosaggio in base alle necessità dei pazienti.

AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco



Domperidone: uso off-label come stimolante della lattazione.

Domperidone è una sostanza appartenente alla famiglia degli antagonisti dei recettori della dopamina che agisce come stimolante della motilità gastrica. Dal 1980 questo farmaco è approvato per il sollievo di nausea e vomito, gonfiore allo stomaco e rigurgito gastrico.

La galattorrea (produzione di latte dalle ghiandole mammarie) è un effetto collaterale di domperidone che si spiega con la sua azione antagonista della dopamina, neurotrasmettitore che inibisce a livello ipofisario la secrezione di prolattina, un ormone scatenante la lattazione. Domperidone non è autorizzato come stimolante della lattazione.

La revisione delle informazioni disponibili su domperidone, da parte di Health Canada, ha rilevato un'associazione tra la brusca interruzione o la riduzione graduale del domperidone, usato off-label per la stimolazione della lattazione, e alcuni sintomi psichiatrici di astinenza, inclusi, ma non limitati a, depressione, ansia e insonnia.

La maggior parte delle pazienti assumeva dosi giornaliere di domperidone superiori a 30 mg, e tutte per più di 4 settimane prima della sospensione della terapia. In alcuni casi segnalati, regimi di riduzione graduale individualizzati, più lenti, hanno aiutato a gestire i sintomi di astinenza. Gli eventi di astinenza psichiatrica erano per lo più refrattari ai farmaci comunemente prescritti per trattare la depressione e l'ansia.

Health Canada ricorda che la dose massima giornaliera raccomandata per le indicazioni autorizzate di domperidone è 30 mg; il farmaco deve essere utilizzato alla dose più bassa possibile per il minor tempo necessario.

Health Canada – Health Product InfoWatch. 2023; August: 3.

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

Sorveglianza degli integratori alimentari: il Manifesto di Erice.



Gli integratori alimentari sono ampiamente utilizzati in Europa con l'obiettivo di mantenere o di migliorare il benessere. Le loro vendite sono in rapido aumento in tutti i paesi europei.

Un'indagine recente ha analizzato le modalità e le ragioni per le quali i consumatori europei utilizzano gli integratori alimentari. Sono stati intervistati più di 13.200 adulti in 14 paesi dell'Unione Europea (UE). L'88% dei rispondenti ha affermato di aver utilizzato gli integratori alimentari in un certo periodo della vita, il 93% dei quali nei 12 mesi precedenti.

In Europa, gli integratori alimentari sono soggetti al Regolamento Generale sulla Legislazione Alimentare (General Food Regulation, Regolamento CE n. 178/2002). È importante sottolineare che gli integratori contengono sostanze nutritive - per esempio sali minerali e vitamine - o di altro tipo, come estratti di erbe. Non sono medicinali e il loro uso non è destinato al trattamento o alla prevenzione di malattie grazie a un effetto farmacologico, ma la finalità è quella di sostenere specifiche funzioni, per una supposta azione fisiologica favorevole.

Gli integratori alimentari spesso contengono molti ingredienti e a volte anche sostanze con una potenziale attività farmacologica; per esempio, piante (botanicals), che possono causare effetti imprevedibili e indesiderati. Qualsiasi utilizzatore può incorrere in questi rischi, anche se alcune popolazioni particolari come i bambini, gli anziani, le persone con malattie croniche, le donne in gravidanza o in allattamento sono più esposte alle reazioni avverse. Alcuni rischi possono essere collegati a una contaminazione accidentale, a uno scambio accidentale di piante, a un'adulterazione intenzionale con farmaci, a un uso improprio o a una interazione con farmaci o altri integratori alimentari.

Poiché questi prodotti sono percepiti come "naturali" e sicuri da parte dei consumatori e degli operatori sanitari, c'è una sottovalutazione dei loro potenziali rischi. Invece, gli operatori sanitari e i consumatori andrebbero fortemente incoraggiati a segnalare eventuali eventi avversi. In quest'ottica, gli operatori sanitari dovrebbero sempre



indagare l'eventuale uso di integratori alimentari da parte dei loro pazienti e, d'altro canto, i consumatori dovrebbero essere informati sull'importanza degli aspetti di sicurezza ogni volta che acquistano questi prodotti, in modo che essi stessi possano svolgere un ruolo attivo nella segnalazione.

Vi è un urgente bisogno di sviluppare sistemi di vigilanza dedicati, coordinati e centralizzati in tutta l'Europa con l'obiettivo di allargare la rete per la condivisione delle informazioni e per la rapida identificazione dei problemi di sicurezza.

In una prospettiva di salute pubblica, è necessario aumentare la consapevolezza degli operatori sanitari e dei consumatori sui rischi potenziali associati agli integratori alimentari. Viene sostenuta la realizzazione di programmi educativi e di comunicazione efficaci, personalizzati e indipendenti, che coinvolgano il mondo accademico, le società scientifiche, gli enti regolatori e i consumatori. Questo sforzo collettivo è volto a promuovere, finalmente, un uso sicuro (più sicuro) degli integratori alimentari in Europa.

Menniti-Ippolito F. et al. Erice Manifesto 2022: On the Surveillance of Potential Harms Caused by Food Supplements in Europe. *Drug Saf* 46, 435–437 (2023).

ASL VC

S.S.S. Risk Management
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 e per scaricare i modelli, visitate il nostro sito Web al seguente indirizzo:

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



Per inviare on-line una segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaco o a vaccino:

<https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>



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. 6, No. 6, Settembre 2023.

RISK
Management

Inibitori di pompa protonica e sicurezza cardiovascolare.

Negli ultimi 10 anni diversi studi osservazionali hanno evidenziato l'associazione tra uso di inibitori di pompa protonica (IPP) e aumentato rischio di eventi cardiovascolari e mortalità in pazienti con malattia cardiovascolare (CVD) pregressa, dovuto alla loro competizione con il metabolismo del clopidogrel (citocromo P₄₅₀).

Shiraeve e Bullen, nel 2018, hanno pubblicato una revisione sistematica condotta effettuando una ricerca di tutti gli studi, pubblicati da gennaio 1990 ad ottobre 2016, in cui fossero stati valutati gli effetti del trattamento con IPP sulla mortalità da tutte le cause e sugli eventi avversi cardiovascolari, quali infarto miocardico, ictus o eventi arteriosi periferici. Il lavoro, pur con alcuni limiti in termini di numerosità ed eterogeneità degli studi inclusi, ha dimostrato un incremento statisticamente significativo sia del tasso di mortalità da tutte le cause (OR 1,68; IC_{95%} 1,53-1,84; p< 0,001) sia degli eventi cardiovascolari (OR 1,54; IC_{95%} 1,11-2,13; p=0,01) nei pazienti trattati con IPP rispetto a quelli non esposti [1].

Diverse sono state le ipotesi formulate per mettere in evidenza i possibili meccanismi che sottendono i rischi correlati all'utilizzo degli IPP. In particolare, l'incremento del rischio cardiovascolare da IPP sembrerebbe essere correlato all'induzione da parte di questi farmaci di una disfunzione endoteliale per alterazioni a carico del pathway dell'ossido nitrico (NO), a possibili meccanismi pro-aritmici dovuti all'alterato assorbimento di calcio e magnesio farmaco-indotto o, ancora, all'inibizione dell'isoenzima CYP-2C19 esercitata dagli IPP, che nel caso di utilizzo concomitante di clopidogrel comporta una riduzione dell'attivazione di quest'ultimo e dunque del suo effetto antiaggregante piastrinico, con un incremento del rischio di eventi trombotici [2].

Recentemente, uno studio ha messo in relazione l'assunzione di PPI con l'aumento del rischio di sviluppare CVD e l'aumento di mortalità per tutte le cause, nei pazienti con diabete mellito 2 (DM2).

Obiettivo di questo studio prospettico di coorte era quello di analizzare l'associazione tra PPI e rischio di malattia coronarica (CAD), infarto miocardico (MI), insufficienza cardiaca (HF), ictus e mortalità per tutte le cause nei pazienti con DM2 inseriti nella Uk Biobank, un'ampia coorte britannica costituita da più di 500.000 soggetti di età compresa tra 37 e 73 anni, reclutati tra marzo 2006 e ottobre 2010 [3]. Outcome primario era l'associazione tra uso di PPI e sviluppo di CAD, MI, HF e ictus; outcome secondario era l'associazione tra uso di PPI e mortalità per tutte le cause.

In questo numero.

Inibitori di pompa protonica (IPP) e rischio CV.	1
Esposizione al topiramato in gravidanza.	2
Voxzogo®: nuova unità di misura.	2
Omega-3 e fibrillazione atriale.	2
Statine: rari casi di miastenia gravis.	3
Farmaci antiasma: modalità di conservazione.	3
IPP e somministrazione con alimenti.	3
La Rete Nazionale per la Dispositivo-Vigilanza.	4

Sono stati inclusi 19.229 pazienti con diagnosi di DM2, (età media 59,5 ± 7,0 anni, 59,5% di maschi), dopo esclusione dei pazienti con pregressa diagnosi di CAD, MI, HF e ictus (ischemico o emorragico).

Fra gli utilizzatori di PPI (20,53%) erano più frequenti le seguenti caratteristiche: età più elevata, sesso femminile, etnia caucasica, minor livello socio-culturale, non fumatori e non bevitori, fisicamente poco attivi, utilizzatori di clopidogrel, anti-ipertensivi, ipocolesterolemizzanti e insulina, BMI più elevato, più lunga durata del diabete, durata del sonno scarsa o prolungata (≤ 6 o ≥ 9 ore/die), CVD, ipertensione, cancro e patologie per le quali era indicato l'uso di PPI.

Durante un follow-up mediano compreso tra 10,9 e 11,2 anni, sono stati documentati 2.971 casi di CAD, 1.827 MI, 1.192 HF e 738 casi di ictus, unitamente a 2.297 decessi totali.

L'uso di PPI era significativamente associato a rischi più elevati di CAD (rapporto di rischio [HR] 1,27; IC_{95%} 1,15-1,40), IM (HR 1,34; IC_{95%} 1,18-1,52), HF (HR 1,35; IC_{95%} 1,16-1,57) e mortalità per tutte le cause (HR 1,30; IC_{95%} 1,16-1,45). Non è stata osservata alcuna associazione statisticamente significativa tra uso di PPI e ictus (HR 1,11; IC_{95%} 0,90-1,36). Le stime di rischio sono relative al modello statistico aggiustato per tutti i confondenti.

Da notare che l'associazione persiste anche dopo correzione dei dati per gravità del diabete, tipo di ipoglicemizzante, uso di antiaggreganti e indicazione all'uso di PPI.

lo studio dimostra che l'uso dei PPI è associato ad aumentato rischio di sviluppare CVD e ad aumento di mortalità da tutte le cause nei pazienti con DM2. Dato l'uso estremamente frequente di questa classe di farmaci, sembra quindi necessario un attento monitoraggio della funzione CV nei pazienti con DM2 che li assumono.

[1] Shiraeve TP, Bullen A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. Heart Lung Circ. 2018 Apr;27(4):443-450.

[2] Corsonello A et al. Adverse events of proton pump inhibitors: potential mechanisms. Curr Drug Metab. 2018;19(2):142-154.

[3] Geng T et al. Proton Pump Inhibitor Use and Risks of Cardiovascular Disease and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2023 May 17;108(6): e216-e222.

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.



Evitare l'esposizione al topiramato in gravidanza.

Il Comitato per la valutazione del rischio dell'EMA (PRAC) ha raccomandato nuove misure per evitare l'esposizione dei bambini ai farmaci contenenti topiramato nel grembo materno, poiché il farmaco può aumentare il rischio di disturbi dello sviluppo neurologico nei bambini le cui madri hanno assunto topiramato durante la gravidanza. È già noto che l'uso del topiramato nelle donne in gravidanza aumenta il rischio di difetti alla nascita.

Le raccomandazioni fanno seguito alla revisione dei dati condotta da parte del PRAC, tra cui tre recenti studi osservazionali. Due di questi studi, che hanno utilizzato in gran parte gli stessi set di dati, suggeriscono che i bambini nati da madri con epilessia e che sono stati esposti al topiramato nel grembo materno possono avere un rischio da due a tre volte superiore di disturbi del neurosviluppo, in particolare disturbi dello spettro autistico, disabilità intellettiva o disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), rispetto ai bambini nati da madri con epilessia che non assumono farmaci antiepilettici. Il terzo studio non ha evidenziato un aumento del rischio di questi esiti nei bambini nati da madri che assumevano topiramato durante la gravidanza, rispetto ai bambini nati da donne con epilessia che non assumevano farmaci antiepilettici.

Nella sua revisione, il PRAC ha confermato il noto aumento del rischio di difetti alla nascita e di crescita ridotta del nascituro quando le madri ricevono topiramato durante la gravidanza. Si verificheranno difetti alla nascita in 4-9 bambini su 100 nati da donne che assumono topiramato durante la gravidanza, rispetto a 1-3 bambini su 100 nati da donne che non assumono tale trattamento.



Voxzogo®: nuova unità di misura della dose (da ml a unità).

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) rende disponibile una comunicazione rivolta agli operatori sanitari su Voxzogo® (vosoritide), relativa alla modifica dell'ago per solvente e della siringa per la somministrazione, con conseguente somministrazione del prodotto in Unità (U) anziché in mL.

Voxzogo® (vosoritide) 0,4 mg - 0,56 mg - 1,2 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile è indicato per il trattamento dell'acondroplasia in pazienti di età pari o superiore a 2 anni le cui epifisi non sono chiuse.

A partire da luglio 2023, per motivi legati alla catena di approvvigionamento, le confezioni di Voxzogo® contengono nuovi aghi per solvente e nuove siringhe per la somministrazione.

Il nuovo ago per solvente è dotato di un differente meccanismo di sicurezza con un cappuccio di sicurezza attivato.

La nuova siringa di somministrazione presenta una scala graduata in unità (U) (tipicamente utilizzate per i prodotti a base di insulina) invece di una scala graduata in mL.

È importante spiegare al paziente o a chi lo assiste come misurare la dose raccomandata da somministrare con la nuova siringa, in quanto la conversione delle unità di misura non è 1:1 (dove, ad esempio 0,1 mL equivalgono a 10 U). Per la conversione dei volumi delle singole dosi da mL a U, deve essere consultata l'apposita tabella fornita da AIFA.

Non sono state apportate modifiche al dosaggio o al volume di Voxzogo® e le raccomandazioni d'uso del medicinale rimangono invariate.

AIFA - Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.09.04_NII_Voxzogo_IT.pdf



Il PRAC ha raccomandato anche misure aggiuntive, sotto forma di un programma di prevenzione della gravidanza, per evitare l'esposizione dei bambini al topiramato in gravidanza.

Gli operatori sanitari devono assicurarsi che tutte le pazienti che possono avere una gravidanza siano pienamente consapevoli dei rischi dell'assunzione del topiramato durante la gravidanza e della necessità di utilizzare un metodo contraccettivo efficace. Devono essere prese in considerazione opzioni terapeutiche alternative e la necessità del trattamento con topiramato deve essere rivalutata almeno annualmente.

Comunicazione EMA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804926/2023.08.01_com-EMA_topiramato_IT.pdf



Esteri etilici dell'acido omega-3 e fibrillazione atriale.

Il PRAC dell'EMA ha raccomandato di aggiungere la fibrillazione atriale come effetto indesiderato comune alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti esteri etilici dell'acido omega-3.

Questi medicinali sono indicati per il trattamento dell'ipertrigliceridemia, quando una modifica della dieta e dello stile di vita da sola non è sufficiente a ridurre i livelli di trigliceridi nel sangue (l'indicazione nella prevenzione secondaria dopo infarto miocardico non era favorevole ed era stata eliminata).

L'ipertrigliceridemia è un fattore di rischio per le malattie coronariche. I pazienti che assumono questi farmaci presentano spesso altre condizioni come malattie cardiovascolari e diabete.

La raccomandazione è il risultato di una valutazione unica di aggiornamento periodico sulla sicurezza (PSUSA). Il PRAC ha considerato revisioni sistematiche e meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati che hanno evidenziato un aumento del rischio di fibrillazione atriale dose-dipendente in pazienti con malattie cardiovascolari accertate o fattori di rischio cardiovascolare trattati con esteri etilici dell'acido omega-3 rispetto al placebo. Il rischio osservato è più alto con una dose di 4 g/giorno.

Se si sviluppa fibrillazione atriale, il trattamento deve essere interrotto definitivamente.

Il PRAC raccomanda ora un aggiornamento delle informazioni sul prodotto per informare gli operatori sanitari e i pazienti del rischio di fibrillazione atriale.

A breve verrà inviata una comunicazione diretta agli operatori sanitari.

Comunicazione EMA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804926/IT_P_RAC_Highlights_October_2023.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. Fallo on-line sul portale AIFA.

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



Inibitori della HMG-CoA reduttasi: rari casi di miastenia grave.

L'Agenzia regolatoria inglese dei farmaci (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – MHRA) chiede agli operatori sanitari di consigliare ai pazienti che assumono statine di prestare attenzione ai nuovi sintomi di miastenia gravis (MG) o al peggioramento dei sintomi di MG preesistente e di consultare un medico se questi si verificano.

Sono stati segnalati casi sospetti di nuova insorgenza o aggravamento di MG preesistente o di miastenia oculare associata all'uso di statine; l'attuale frequenza di questi eventi avversi non è nota ma, dato l'uso estensivo delle statine nella popolazione, si ritiene che le segnalazioni siano molto rare.

La maggior parte delle segnalazioni del Regno Unito rileva che il paziente si è ripreso dopo l'interruzione del trattamento con statine, mentre una minoranza ha continuato a manifestare sintomi; è stata segnalata recidiva dei sintomi quando i pazienti hanno ripreso il trattamento con la stessa statina o con una diversa.

I pazienti che presentano sospetta MG di nuova insorgenza dopo aver iniziato la terapia

con statine devono essere inviati a uno specialista in neurologia; potrebbe essere necessario interrompere il trattamento con statine a seconda della valutazione dei benefici e dei rischi individuali.

È necessario consigliare ai pazienti con MG preesistente di prestare attenzione al peggioramento dei sintomi durante l'assunzione di una statina. Potrebbe essere necessario interrompere il trattamento con statine a seconda della valutazione dei benefici e dei rischi individuali.

La miastenia grave o miastenia gravis (MG) è una rara malattia neuromuscolare autoimmune a lungo termine caratterizzata da debolezza fluttuante dei muscoli volontari che controllano i movimenti oculari, l'espressione facciale, il parlare, la deglutizione, il movimento degli arti e la respirazione. I sintomi includono palpebre cadenti, visione doppia, problemi di masticazione o deglutizione, disturbi del linguaggio, debolezza degli arti e mancanza di respiro.

La MG può colpire persone di qualsiasi età, generalmente si osserva nelle donne sotto i



40 anni e negli uomini sopra i 60 anni. Il trattamento farmacologico, di solito, può aiutare a tenere sotto controllo i sintomi.

Sono stati identificati diversi fattori scatenanti che possono aggravare i sintomi (stress, stanchezza, infezioni, attività fisica eccessiva, interventi chirurgici, cambiamenti nei trattamenti immunomodulatori e medicinali).

Alcuni medicinali che sono stati associati al peggioramento dei sintomi includono diversi gruppi di antibiotici (fluorochinoloni, macrolidi, aminoglicosidi) e i beta-bloccanti.

Drug Safety Update.

Volume 17, issue 12: September 2023: 3.



Farmaci anti-asma: corrette modalità di conservazione.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) richiama l'attenzione sulle modalità di conservazione dei farmaci per la terapia dell'asma a base di beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato diidrato in "soluzione pressurizzata per inalazione".

La precisazione si è resa necessaria in base alla segnalazione dei casi di alcuni pazienti che avevano ricevuto da farmacisti la raccomandazione di riporre in frigorifero questi medicinali dopo l'acquisto.

La preoccupazione rispetto a tale prassi è presumibilmente legata alla possibilità che il paziente conservi il medicinale in frigorifero anche in caso di confezione contenente un solo inalatore e, soprattutto, anche durante l'uso, dopo il primo utilizzo dell'inalatore, contrariamente a quanto chiaramente indicato nel Foglio Illustrativo (FI). E ciò potrebbe favorire un utilizzo non corretto del prodotto e indurre il paziente a non portare con sé il medicinale o ad assumerlo conservato a basse temperature, con il conseguente rischio di sviluppare tosse e broncocostrizione.

I farmacisti devono informare i pazienti nel modo più chiaro possibile, sulle modalità di conservazione, raccomandando sempre di seguire le istruzioni riportate nel FI; nello specifico:

- Confezione singola (un contenitore da 120 erogazioni). Da non usare per più di 3 mesi dopo la data di acquisto in farmacia e mai dopo la data di scadenza stampata sulla confezione e sull'etichetta. Non conservare l'inalatore a temperatura > di 25°C.
- Confezione doppia (due contenitori da 120 erogazioni). Prima dell'uso: conservare l'inalatore in frigorifero (2 °C – 8 °C); dopo il primo utilizzo: non conservare l'inalatore a temperatura > di 25°C per un massimo di 3 mesi.

AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco



Inibitori di pompa protonica: miscela con alimenti a rischio.

La Food and Drug Administration (FDA) statunitense segnala che miscelare farmaci con alcuni alimenti può influire sia sulla velocità di dissoluzione del farmaco nel tratto gastrointestinale sia sulla sua potenza e può persino portare a effetti collaterali indesiderati.

In particolare, assumere l'inibitore di pompa protonica pantoprazolo sodico, capsule o granuli miscelabili con cibi morbidi o bevande, aggiunto a cibi con pH alto (es. latte), ne inficia l'efficacia; funziona, invece, correttamente con salsa di mele o succo di mela.

I ricercatori del CDER (Center for Drug Evaluation and Research) in un recente studio sul modo migliore per assumere inibitori di pompa protonica (pantoprazolo) sciolti in alimenti, hanno scoperto che il pH del cibo e il periodo di tempo in cui è stato miscelato con il farmaco influiscono sulle prestazioni del farmaco.

Quando i ricercatori hanno mescolato il farmaco in veicoli alimentari a basso pH (salsa di mele o succo di mela), il farmaco ha funzionato in modo simile al gruppo di controllo. Al contrario, veicoli alimentari a pH elevato (come il latte), con un lungo tempo di contatto (ad es. 120 minuti) hanno causato il rilascio prematuro del farmaco, la sua degradazione e la perdita di prestazioni. È interessante notare che i farmaci miscelati negli alimenti ad alto pH per brevi periodi di tempo, come 30 o 60 minuti, hanno avuto pochi cambiamenti nelle prestazioni.

È importante utilizzare i veicoli alimentari raccomandati per la somministrazione e i pazienti devono ingerire tutta la miscela veicolo alimentare-farmaco per ottenere tutti i benefici del farmaco, immediatamente dopo aver preparato la miscela stessa.

Food and Drug Administration:

<https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/laboratory-study-shows-oral-antacid-drug-performs-differently-when-mixed-various-food-vehicles>.

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

È nata la Rete Nazionale per la Dispositivo-Vigilanza.



Il Decreto del Ministero della Salute 31 marzo 2022 ha istituito la Rete Nazionale per la Dispositivo-Vigilanza e il sistema informativo a supporto della stessa.

La Rete è finalizzata allo scambio tempestivo e capillare delle informazioni riguardanti gli incidenti e le azioni di sicurezza che coinvolgono dispositivi medici, dispositivi medico-diagnostici in vitro e dispositivi senza destinazione d'uso medica.

Sono coinvolti nella rete di dispositivo-vigilanza l'operatore sanitario (OS), il responsabile locale della vigilanza (RLV), il responsabile regionale della vigilanza (RRV) e il Ministero della Salute – Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico (MdS).

L'OS è colui che, nell'esercizio delle sue funzioni, rileva gli eventi che possono essere qualificati come incidenti.

Il RLV svolge le seguenti attività: funge da punto di contatto tra l'OS e il RRV; supporta, se necessario, l'OS nella segnalazione di incidente; valuta e valida quest'ultima, informa il fabbricante, anche per il tramite del proprio distributore, dell'avvenuto incidente; fornisce informazioni sulle eventuali misure di sicurezza ed azioni da intraprendere definite dal fabbricante coordinandosi con il RRV.

L'attività di dispositivo-vigilanza è svolta garantendo una efficace sinergia tra farmacisti, ingegneri clinici e tutte le altre figure coinvolte nel processo nonché il coordinamento con il servizio per la gestione del rischio clinico.

L'OS inserisce tempestivamente, e comunque non oltre **dieci giorni** da quando è venuto a conoscenza dell'evento, nel sistema informativo a supporto della rete di dispositivo-vigilanza, le informazioni relative all'**incidente grave**.

Il RLV valida la segnalazione dell'OS tempestivamente e, comunque, non oltre tre giorni lavorativi dalla data di ricezione del messaggio automatico generato dall'inserimento delle informazioni da parte dell'OS.

L'OS può inserire nel sistema informativo a supporto della rete le



Inquadra il codice QR per segnalare un INCIDENTE con Dispositivo Medico

informazioni relative all'**incidente non grave** con le stesse modalità dell'incidente grave, preferibilmente entro **30 giorni**; la segnalazione deve essere inoltrata, comunque, al fabbricante nei termini previsti.

Si intende per «incidente» (Regolamento UE 2017/745) qualsiasi malfunzionamento o alterazione delle caratteristiche o delle prestazioni di un dispositivo messo a disposizione sul mercato, compreso l'errore d'uso determinato dalle caratteristiche ergonomiche, come pure qualsiasi inadeguatezza nelle informazioni fornite dal fabbricante e qualsiasi effetto collaterale indesiderato.

Si intende per «incidente grave» (Regolamenti UE 2017/745 e 2017/746) qualsiasi incidente che, direttamente o indirettamente, ha causato, può aver causato o può causare una delle seguenti conseguenze: il decesso di un paziente, di un utilizzatore o di un'altra persona; il grave deterioramento, temporaneo o permanente, delle condizioni di salute del paziente, dell'utilizzatore o di un'altra persona; una grave minaccia per la salute pubblica.

La segnalazione degli incidenti è un obbligo per gli operatori sanitari e la violazione prevede una sanzione amministrativa pecuniaria (art. 27, c. 45, D.Lgs. 5/8/2022, n. 137).

Decreto del Ministero della Salute 31/3/2022 – G.U. Serie generale n. 90 del 16/4/2022.

ASL VC

S.S.S. Risk Management
c.so M. Abbiate, 21
13100 VERCELLI

Telefono:
+39 0161 593120

Posta elettronica:
farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:
dott. Roberto Corgnati

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

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



Per inviare on-line una segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaco o a vaccino:

<https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>



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. 6, No. 7, Ottobre 2023.

RISK
Management

La farmacovigilanza.

La prima definizione del termine farmacovigilanza risale alla metà degli anni '70, quando un gruppo di farmacologi e tossicologi francesi lo utilizzò per definire l'attività che andavano promuovendo: "la valutazione del rischio di effetti indesiderati potenzialmente associati al trattamento farmacologico".

Erano ancora freschi i ricordi di quella che è stata la più famosa catastrofe della storia della farmacologia. Commercializzata nel 1957 e ritirata dal commercio nel 1961, la talidomide ha provocato decine di migliaia di anomalie fetali a causa della "finestra teratogena" tra il 34° e il 50° giorno dal concepimento, problematica che nessuno studio clinico avrebbe mai potuto evidenziare.

È stata, infatti, la pubblicazione su Lancet della segnalazione del ginecologo australiano Mc Bride ad avanzare i primi sospetti sull'associazione tra assunzione di talidomide e anomalie del feto; un successivo studio caso-controllo dimostrò l'elevato rischio di sviluppare focomelia tra i nati esposti in gravidanza a talidomide.

Circa 30 anni dopo, una direttiva comunitaria del 2000 definisce la farmacovigilanza come l'insieme delle attività il cui obiettivo è quello di fornire, in modo continuativo, le migliori informazioni possibili sulla sicurezza dei farmaci, permettendo così l'adozione delle misure opportune e, in tal modo, assicurare che i farmaci disponibili sul mercato presentino, nelle condizioni di utilizzo autorizzate, un rapporto beneficio rischio favorevole per la popolazione.

La farmacovigilanza ha 4 obiettivi principali:

Numero monografico - Farmacovigilanza.

La farmacovigilanza.	1
Le sospette reazioni avverse a farmaci.	1
Le modalità di segnalazione.	2
La vaccinovigilanza.	2
La Rete Nazionale di Farmacovigilanza.	3
I segnali di farmacovigilanza.	3
I farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale.	4

1. riconoscere, il più rapidamente possibile, nuove reazioni avverse a farmaci (ADR, dall'inglese Adverse Drug Reaction);
2. migliorare ed allargare le informazioni su ADR sospette o già note;
3. valutare il rapporto benefici/rischi di un farmaco rispetto ad altri o ad altri tipi di terapia;
4. comunicare l'informazione in modo da migliorare la pratica terapeutica.

Nel 1968 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha iniziato un programma per monitorizzare le ADR (The WHO Programme for International Drug Monitoring – PIDM) e rendere così possibile l'identificazione di quelle reazioni che per la loro rarità non potevano essere identificate dai trials clinici. A questo programma partecipano oggi 156 nazioni (full members), fra cui, dal 1975, anche l'Italia.

Le sospette reazioni avverse a farmaci (ADR).

Una prima definizione di reazione avversa a farmaco (ADR) è stata elaborata, circa trent'anni fa, dall'OMS che l'ha definita come "una risposta ad un farmaco che sia nociva e non intenzionale e che avviene a dosi che normalmente sono usate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia di una malattia o che insorga a seguito di modificazioni dello stato fisiologico".

Oggi la nuova normativa in materia di farmacovigilanza ha modificato la definizione di reazione avversa, intesa ora come "Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale".

Con tale definizione, che è indipendente dal tipo di uso del medicinale, tra le reazioni avverse oggetto di segnalazione figurano anche quelle derivanti da errore terapeutico, abuso, misuso, uso off label, sovradosaggio ed esposizione professionale.

Rientrano, oggi, tra le ADR anche i casi di inefficacia del farmaco e di progressione della malattia.

È, invece, definita come "grave" una reazione avversa che minaccia la sopravvivenza o che crea invalidità, incapacità o che provoca o

prolunga il ricovero in ospedale.

Evento avverso è, invece, un qualsiasi episodio sfavorevole di natura medica che si verifichi in un paziente o in un soggetto al quale sia stato somministrato un prodotto farmaceutico e che non deve avere necessariamente una relazione causale con tale trattamento, caratteristica peculiare, quest'ultima, della reazione avversa.

Al momento della segnalazione non è necessaria la certezza della relazione causale tra evento osservato e farmaco somministrato, basta il semplice sospetto; sarà compito di un livello superiore la valutazione del nesso di causalità, mediante appositi strumenti.

Ovviamente, rientrano tra le ADR anche quegli eventi normalmente definiti come "effetti collaterali" di un medicinale, in quanto trattasi di reazioni avverse di Tipo A secondo Rawlins e Thompson, ADR dose-dipendenti connesse all'azione farmacologica del medicinale.

Fin dal 1968 l'OMS ha organizzato un database per la raccolta delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaco, presso la sede di Uppsala, denominato Vigibase®.

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.



Le modalità di segnalazione: dal modulo cartaceo a quello online.

Ogni sistema organizzato di segnalazione spontanea delle sospette reazioni avverse a farmaci si basa sulla compilazione di una specifica scheda di segnalazione, come modello cartaceo o in formato elettronico. La scheda costituisce una traccia per il segnalatore, che permette di riportare tutti gli elementi necessari alla valutazione, in una fase successiva, del nesso di causalità tra evento osservato e farmaco sospetto.

È fondamentale riportare in maniera chiara e leggibile la descrizione della reazione osservata, la sua diagnosi ed i risultati di eventuali accertamenti diagnostici, nonché tutte le informazioni relative alla terapia farmacologica, suddividendo i farmaci tra sospetti e concomitanti. Non devono essere trascurate le condizioni cliniche che possono aver predisposto il paziente alla reazione avversa.

La data di insorgenza della reazione, insieme alle date di inizio e fine terapia, sono indispensabili perché consentono di stabilire la correlazione temporale tra assunzione del farmaco e reazione avversa; i riferimenti temporali ai farmaci assunti possono permettere di rilevare, inoltre, reazioni avverse dovute ad interazione farmacologica.

È importante fare il possibile per riportare il nome commerciale del farmaco e non solo il principio attivo, sia per favorire eventuali accertamenti legati alla produzione dello stesso sia per consentire alle aziende farmaceutiche titolari del farmaco sospetto di assolvere ai numerosi obblighi di farmacovigilanza previsti.



Con il progredire delle tecnologie informatiche, le Agenzie Regolatorie nazionali hanno messo a disposizione appositi portali web attraverso i quali risulta possibile, sia agli operatori sanitari sia ai cittadini, inserire online una sospetta reazione avversa a farmaco ed inoltrarla in maniera automatica al Responsabile di farmacovigilanza della propria ASL di riferimento.

È ancora possibile, comunque, utilizzare la modulistica cartacea, che dovrà essere trasmessa, anche attraverso la posta elettronica, al Responsabile di farmacovigilanza della propria ASL di riferimento.

Quest'ultimo provvederà a validare le segnalazioni ricevute e a trasferirle nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).



I vaccini e gli eventi avversi successivi ad immunizzazione (AEFI).

Viene chiamata vaccinovigilanza l'insieme delle attività di farmacovigilanza relative alla "raccolta, valutazione, analisi e comunicazione degli eventi avversi che seguono l'immunizzazione ("Adverse Event Following Immunization" - AEFI).

Dato il fine di valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla sicurezza dei prodotti e di accertare che il rapporto beneficio/rischio si mantenga favorevole nel corso del tempo, la vaccinovigilanza rappresenta uno strumento per monitorare la sicurezza dei vaccini anche dopo la loro approvazione e immissione in commercio.

L'attuale legislazione europea di farmacovigilanza, oltre che su leggi e regolamenti, è basata su una serie di misure definite "Good Pharmacovigilance Practices" (GVP). Vista la peculiarità dei vaccini, è stata elaborata anche una specifica GVP per i vaccini che focalizza l'attenzione sulle modalità di realizzazione di un'efficace attività di vaccinovigilanza.

Dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio, ciascun lotto di vaccino è soggetto alle stesse regole di farmacovigilanza degli altri medicinali e il monitoraggio di sicurezza viene effettuato principalmente attraverso:

- la vaccinovigilanza attiva e passiva;
- i rapporti periodici di sicurezza previsti dalle GVP, che le aziende produttrici di vaccini devono elaborare nel corso della "vita" del prodotto tra cui:
 - il documento Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER), realizzato con intervalli da 1 a 5 anni secondo il tipo di vaccino, racchiude la presentazione e la discussione dei dati relativi

È stato calcolato che:

il 5% di tutti gli accessi in ospedale è dovuto a reazioni avverse (ADRs);

il 5% di tutti i pazienti ricoverati in ospedale manifesta una ADR;

le ADRs sono al quinto posto tra le cause di morte in ospedale.

alla sicurezza (reazioni avverse, segnali e rischi) e include la valutazione del beneficio basata sui dati di efficacy ed effectiveness;

- il documento Risk Management Plan (RMP) illustra e valuta l'insieme delle attività di farmacovigilanza e interventi (risk management system) adottati dall'azienda, atti a identificare, caratterizzare, prevenire e minimizzare i rischi relativi al prodotto
- i post-authorization safety study (PASS), ovvero gli studi interventistici o non-interventistici condotti dalle aziende, che hanno l'obiettivo di identificare, caratterizzare o quantificare un rischio di sicurezza, confermare il profilo di sicurezza o valutare l'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio (risk management measures).

La vaccinovigilanza passiva viene realizzata attraverso la raccolta e l'analisi delle segnalazioni spontanee di AEFI (da medici, operatori

sanitari e dalle persone vaccinate), tramite le quali possono emergere segnali che necessitano di approfondimento (per essere smentiti o confermati e quantificati in termini di rischio), attraverso la conduzione di studi di farmaco-epidemiologia.

Un evento avverso che segue la vaccinazione (AEFI) è un qualsiasi episodio sfavorevole di natura medica che si verifica dopo la somministrazione di un vaccino (relazione temporale), ma che non necessariamente è causato dalla vaccinazione (relazione causale). Il concetto di AEFI è, quindi, più ampio di quello di reazione avversa a farmaco (ADR).

La segnalazione degli AEFI avviene con le stesse modalità con cui vengono segnalate le ADR; ovvero, mediante compilazione della scheda cartacea o, meglio, di modulo on-line.

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



La Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

L'attuale sistema italiano di farmacovigilanza si basa sulla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

Attiva dal novembre 2001, la rete garantisce da un lato la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci (ADR) e dall'altro la pronta e capillare diffusione delle informazioni diramate dall'AIFA in merito alla sicurezza dei farmaci, attraverso un network che coinvolge l'AIFA, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, le Aziende Sanitarie Locali, gli Ospedali, gli Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico e le industrie farmaceutiche.

Dal 2006 le attività di farmacovigilanza sono state potenziate attraverso il consolidamento della rete nazionale ed il suo collegamento ad Eudravigilance e al Centro Organizzazione Mondiale della Sanità per il Monitoraggio Internazionale dei Farmaci di Uppsala (VigiBase®).

Il Responsabile Locale di Farmacovigilanza (RLF) che riceve la segnalazione deve valutarne la completezza, effettuare le eventuali integrazioni ed inserirne i dati nel sistema informativo della rete entro 7 giorni.

Le segnalazioni di sospette ADR gravi registrate nella RNF vengano riversate a livello europeo entro 15 giorni dal ricevimento; le segnalazioni di sospette ADR non gravi vengano riversate nel data-base europeo entro 90 giorni dal ricevimento.

Le segnalazioni effettuate con la modalità on-line raggiungono rapidamente il RLF; ciò favorisce la tempestività dell'attività di valutazione e permette un più rapido trasferimento del caso nella RNF.

All'atto dell'acquisizione di una nuova scheda, il RLF informa il segnalatore dell'inserimento dei dati nella RNF, restituendo a quest'ultimo il codice attribuito alla segnalazione all'interno della Rete. Tale codice risulta l'unico identificativo del caso segnalato e dovrà essere utilizzato per ogni successiva comunicazione relativa al follow-up, sia da parte del RLF sia da parte del segnalatore.

Le segnalazioni presenti nella Rete sono anonime rispetto al paziente (sole iniziali) e vengono utilizzate in forma aggregata, per l'attività successiva di analisi del segnale.

Si raccomanda massima attenzione e completezza nel fornire i dati sul caso clinico.

Il 20 giugno 2022 è entrata in funzione la nuova Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF); è diventata operativa anche la nuova modalità di segnalazione on-line, direttamente tramite il portale AIFA, che ha sostituito "Vigifarmaco".



Scansiona il codice per entrare nella banca dati europea delle segnalazioni di sospetta reazione avversa.



Dalle sospette reazioni avverse al segnale ...

Dall'analisi delle schede di segnalazione spontanea contenute all'interno delle banche dati (RNF, Eudravigilance, VigiBase) emergono i "Segnali di Farmacovigilanza".

L'analisi comprende sia una valutazione qualitativa caso per caso (case-by-case assessment) sia un'analisi quantitativa con tecniche di data-mining, per arrivare ad una valutazione statistica del rischio (PRR = Proportional Reporting Ratio).

I segnali descritti hanno un carattere prematuro e l'obiettivo della loro pubblicazione è quello di dare un'informazione precoce di quanto contenuto nel sistema della segnalazione spontanea oltre che di attirare l'attenzione e la vigilanza del lettore.

Questi segnali, riguardanti una possibile associazione tra un evento avverso ed un farmaco, si basano su dati preliminari e non conclusivi e necessitano di ulteriori informazioni per confermare o meno l'associazione causale tra l'evento e il farmaco. Il rilevamento del segnale va infatti inteso come un primo passo nell'analisi di una possibile associazione tra un farmaco sospetto e l'evento avverso.

Lo studio delle reazioni avverse associate ad un farmaco è infatti un processo continuo che, a partire dalle prime segnalazioni, porta agli studi di farmacoepidemiologia e alla valutazione quantitativa del rischio.

Le associazioni farmaco-evento selezionate riflettono situazioni diverse: alcune sono reazioni non presenti sul foglio illustrativo e quindi considerate non note, altre sono già state segnalate ma sono probabilmente poco conosciute dai prescrittori, altre ancora riflettono segnali evidenziati in altri paesi da Centri Nazionali di Farmacovigilanza.



... e dal segnale all'intervento regolatorio.

Il sistema di analisi del segnale (Signal Management) è un processo alquanto complesso che prevede il coinvolgimento di più attori quali l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), le Autorità Regolatorie degli Stati Membri (tra cui l'Agenzia Italiana del Farmaco) e i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio (aziende farmaceutiche), che hanno l'obbligo di eseguire un continuo monitoraggio dei dati registrati nella banca dati europea delle segnalazioni di sospette reazioni avverse (Eudravigilance), cooperare nel monitoraggio dei dati e informarsi reciprocamente su eventuali nuovi rischi o se i rischi già noti sono cambiati e se il rapporto beneficio/rischio del medicinale ne risulta modificato.

Nel caso in cui siano identificati eventuali segnali di farmacovigilanza, questi vengono valutati collegialmente a livello europeo, con il coinvolgimento del Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA, responsabile della valutazione e del monitoraggio della sicurezza dei medicinali per uso umano.

Qualora questi segnali dovessero essere confermati, essi potrebbero portare a richiedere l'implementazione di tutta una serie di misure regolatorie che possono andare dall'aggiornamento delle informazioni di sicurezza di un prodotto fino al suo eventuale ritiro effettivo dal mercato, allorché i rischi siano considerati superiori ai benefici attesi.

Le valutazioni del PRAC si concludono con raccomandazioni regolarmente pubblicate sul sito dell'Agenzia.

EMA – Raccomandazioni PRAC sui segnali di sicurezza:
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>

Perché segnalare? Per contribuire a garantire la sicurezza dei medicinali.

I medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale.

L'Unione Europea ha introdotto una particolare procedura per contrassegnare i medicinali che sono oggetto di uno stretto e specifico monitoraggio da parte delle agenzie regolatorie; questi prodotti rientrano nella denominazione di "medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale".

Si tratta in particolare di:

- medicinali contenenti nuove sostanze attive autorizzate in Europa dopo il 1 gennaio 2011;
- tutti i medicinali biologici (quali i vaccini e i derivati del plasma), inclusi i biosimilari, autorizzati dopo il 1 gennaio 2011;
- medicinali la cui autorizzazione è subordinata a particolari condizioni (è il caso in cui l'Azienda è tenuta a fornire ulteriori dati) o autorizzati in circostanze eccezionali (quando sussiste una specifica motivazione per cui l'Azienda non può fornire un set esaustivo di dati) e medicinali autorizzati con obblighi specifici sulla registrazione o il monitoraggio di sospette reazioni avverse al farmaco;
- medicinali soggetti a studi sulla sicurezza dopo la concessione dell'AIC (risultati sull'uso a lungo termine o su reazioni avverse rare riscontrate nel corso della sperimentazione clinica).

Tali medicinali vengono identificati da un simbolo nero, un triangolo equilatero rovesciato, da includere nei fogli illustrativi e nei Riassunti



Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale

delle Caratteristiche del Prodotto, insieme ad una dicitura standard per informare pazienti e operatori sanitari che il farmaco in questione è soggetto a monitoraggio addizionale.

Il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC)

ASL VC

S.S.S. Risk Management
c.so M. Abbiate, 21
13100 VERCELLI

Telefono:

+39 0161 593120

Posta elettronica:

farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:

dott. Roberto Corgnati

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

<https://www.aslvc.piemonte.it/organizzazioni/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>



Per inviare on-line una segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaco o a vaccino:

<https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>



dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) si occupa di stilare ed aggiornare mensilmente la lista dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale, pubblicata sul sito dell'EMA.

Il sito è raggiungibile inserendo in un motore di ricerca la seguente chiave: "EMA list of medicines under additional monitoring".

Cosa significa il triangolo nero?



Tutti i medicinali vengono attentamente monitorati dopo la loro immissione sul mercato dell'UE. Tuttavia, i medicinali contrassegnati dal triangolo nero vengono monitorati ancora più attentamente degli altri; ciò è generalmente dovuto al fatto che sono disponibili meno informazioni su di essi rispetto ad altri medicinali, ad esempio perché sono nuovi sul mercato.

Ciò non significa che il medicinale non sia sicuro, anzi, significa che è un medicinale sottoposto ad un controllo più rigoroso degli altri.

La segnalazione di un effetto indesiderato aiuta le autorità competenti a stabilire se i benefici di un medicinale continuano a essere superiori ai suoi rischi, condizione che ne permette la commercializzazione.

EMA – Medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/what-does-black-triangle-mean_it.pdf

EMA – Elenco medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>

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 sottoposti a monitoraggio addizionale ▼ ;
- 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.

Il triangolo nero rovesciato è indice di sicurezza, il farmaco è più controllato!



ASL VC

NEW

FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 6, No. 8, Dicembre 2023.

RISK
Management

Antibiotico-resistenza: necessario un approccio "One health".

Gli antibiotici sono una delle più importanti scoperte per l'umanità, in quanto hanno permesso di curare malattie gravi e letali (come la tubercolosi, le polmoniti pneumococciche, le infezioni delle ferite chirurgiche, le infezioni delle vie urinarie), segnando una pietra miliare nella lotta alle malattie infettive e contribuendo a migliorare in modo significativo la salute della popolazione; ciò ha significato anche miglioramento della qualità della vita.

Da subito è comparso, però, il fenomeno dell'antibiotico-resistenza (ABR). I microbi hanno, infatti, la capacità di modificare il proprio corredo genetico per poter sopravvivere. Ciò significa che un determinato antibiotico, precedentemente efficace nei confronti di un batterio, può perdere nel tempo la capacità di uccidere quel microrganismo. Oggi, in Europa:

- 1/3 delle infezioni è causato da batteri resistenti agli antibiotici;
- il 75% delle infezioni da batteri resistenti agli antibiotici è rappresentato da infezioni correlate all'assistenza (ICA);
- l'impatto delle infezioni da batteri resistenti agli antibiotici è pari a quello di tubercolosi, influenza e HIV/AIDS messe insieme.

Il fenomeno dell'ABR deve essere considerato dal punto di vista sia della salute umana sia della salute e del benessere degli animali, irrevocabilmente e strettamente interconnesse, nonché della sicurezza degli alimenti e della salubrità dell'ambiente.

Infatti, a causa dell'ABR:

Uomo - È più difficile riuscire a curare le malattie infettive e aumenta il rischio di complicanze, fino ad arrivare ad esiti invalidanti o addirittura alla morte.

Animali - La stessa difficoltà di cura si ripercuote anche negli animali domestici e negli animali produttori di alimenti.

Ambiente - I residui di antibiotici nell'ambiente possono contaminare acqua, suolo e vegetazione. Questi residui continuano ad essere attivi e a svolgere la loro azione nei confronti dei batteri che comunemente lo popolano, contribuendo così a renderli resistenti.

È necessario, pertanto, un approccio "One Health", ovvero uno sforzo congiunto di più discipline professionali (medicina umana e veterinaria, settore agroalimentare, ambiente, ricerca e comunicazione, economia e altre) che operano, a livello locale, nazionale e globale, con uno scopo comune, che si può riassumere in tre obiettivi prioritari:

- prevenire e ridurre le infezioni, soprattutto quelle correlate all'assistenza sanitaria;
- promuovere e garantire un uso prudente degli antimicrobici;
- ridurre al minimo l'incidenza e la diffusione dell'ABR e i rischi per la salute umana e animale ad essa correlati.

Un uso eccessivo e/o non corretto di antibiotici, nel campo umano e veterinario, come anche in agricoltura, favorisce l'insorgenza e la

In questo numero.

Antibiotico-resistenza: approccio "One Health".	1
Pseudoefedrina: effetti indesiderati gravi.	2
Atossisclerol®: richiamo ad un corretto utilizzo.	2
Disinfettanti con clorexidina: reazioni allergiche.	2
Rafforzata la sicurezza di isotretinoina.	3
Off-label: linee guida per la prescrizione.	3
Cefalosporine e rischio di neurotossicità.	3
Osteoporosi indotta da glucocorticoidi.	4



diffusione di ceppi batterici resistenti a questi farmaci; l'abuso di antibiotici durante la pandemia di COVID-19 potrebbe aver ulteriormente peggiorato la situazione.

Gli antibiotici non devono essere usati per prevenire o curare infezioni virali, in quanto inefficaci contro i virus, a meno che non siano presenti anche infezioni batteriche.

L'ABR è in aumento in molti Paesi, rendendo problematica la terapia di molte infezioni, ed è aggravata anche dalla mancanza di nuovi antibiotici in commercio o in fase di sperimentazione, che risultano efficaci nel trattamento di infezioni altrimenti incurabili. In Italia la resistenza agli antibiotici si mantiene tra le più elevate in Europa e risulta, nella maggior parte dei casi, al di sopra della media europea.

Le infezioni causate da microrganismi resistenti, non rispondendo al trattamento standard, comportano un prolungamento della malattia, l'insorgenza di possibili complicazioni e un maggiore rischio di morte. Riducendo l'efficacia del trattamento, inoltre, i pazienti rimangono contagiosi per un tempo più lungo, aumentando il rischio di diffondere microrganismi resistenti generando, quindi, possibili focolai epidemici. Le infezioni da batteri resistenti ai farmaci di prima linea devono essere trattate con terapie spesso più costose.

Una più lunga durata della malattia e del trattamento, spesso in ospedale, aumenta i costi dell'assistenza sanitaria, nonché l'onere economico sulle famiglie e le società.

FAQ Ministero della Salute:

https://www.salute.gov.it/portale/p5_1_2.jsp?id=219&lingua=italiano

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.



Pseudoefedrina: rischio di effetti indesiderati gravi.

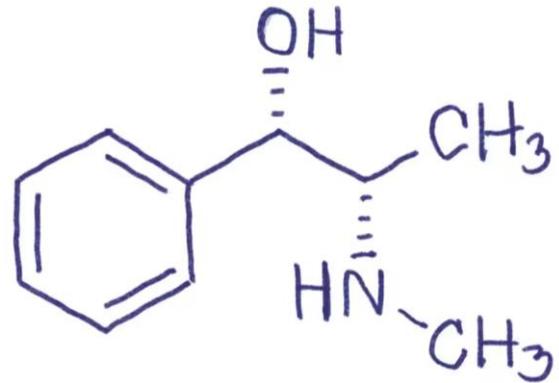
I medicinali contenenti pseudoefedrina sono autorizzati in diversi Stati membri dell'UE e sono utilizzati da soli o in combinazione con altri medicinali per trattare i sintomi del raffreddore e dell'influenza, come mal di testa, febbre e dolore, rinite allergica (infiammazione delle fosse nasali dovuta ad allergie) o rinite vasomotoria (infiammazione delle fosse nasali dovuta a cause non allergiche o non infettive), nelle persone con congestione nasale.

La pseudoefedrina agisce stimolando le terminazioni nervose a rilasciare la sostanza chimica noradrenalina, che provoca la costrizione (restringimento) dei vasi sanguigni. Questo riduce la quantità di liquido rilasciato dai vasi, con conseguente diminuzione del gonfiore e della produzione di muco a livello del naso.

Il Comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) ha raccomandato nuove misure per i medicinali contenenti pseudoefedrina al fine di ridurre al minimo i rischi di Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome - PRES) e di Sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile (Reversible cerebral vasoconstriction syndrome - RCVS).

PRES e RCVS sono condizioni rare che possono comportare un ridotto afflusso di sangue al cervello, causando potenzialmente complicazioni gravi e pericolose per la vita; con una diagnosi e un trattamento tempestivi, i sintomi di solito si risolvono.

Il PRAC ha raccomandato che i medicinali contenenti pseudoefedrina non debbano essere utilizzati in pazienti con ipertensione arteriosa grave o non controllata (non in trattamento o resistente al



trattamento), o con malattia renale o insufficienza renale acuta o cronica.

È stato, inoltre, raccomandato agli operatori sanitari di consigliare ai pazienti di interrompere immediatamente l'uso di questi medicinali e di rivolgersi a un medico se sviluppano i sintomi di PRES o di RCVS, come cefalea grave con esordio improvviso, sensazione di malessere, vomito, confusione, convulsioni e disturbi visivi.

Le raccomandazioni fanno seguito a una revisione di tutte le prove disponibili, compresi i dati di sicurezza post-marketing, che ha concluso che la pseudoefedrina è associata a rischi di PRES e RCVS.

Comunicazione EMA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804926/Com_EMA_PRAC_pseudoefedrina_IT_01.12.2023.pdf



Atossisclerol®: richiamo ad un corretto utilizzo.

Per il medicinale Atossisclerol® è in corso uno studio post-autorizzativo di sicurezza (PASS - Post Authorization Safety Study) i cui risultati preliminari hanno evidenziato un ingiustificato ampio uso off label, soprattutto per quanto riguarda le concentrazioni utilizzate nella preparazione della schiuma e le sedi venose in cui la stessa viene iniettata.

Si evidenzia che un ingiustificato uso improprio del medicinale potrebbe risultare non sicuro. Pertanto, al fine di consentire un uso corretto e sicuro del medicinale, si richiama all'osservanza delle informazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Il medicinale Atossisclerol® nella forma di schiuma deve essere somministrato solo nella concentrazione al 3% e solo nell'indicazione approvata dall'AIFA, ovvero per la terapia sclerosante di vene grandi safene (VGS) con dimensioni da 4-8 mm, seguendo attentamente il metodo di preparazione descritto nell'RCP.

Il medicinale Atossisclerol® nella formulazione liquida deve essere utilizzato nelle concentrazioni e all'interno delle indicazioni autorizzate dall'AIFA, seguendo le raccomandazioni contenute nell'RCP. Atossisclerol® 0,25% e 0,5% per la terapia sclerosante di piccole varici (varici reticolari) e di teleangectasie. Atossisclerol® 1% per la terapia sclerosante di piccole varici (varici reticolari) e del ramo centrale delle teleangectasie. Atossisclerol® 2% per la terapia sclerosante di varici di medio calibro. Atossisclerol® 3% per la terapia sclerosante di varici di grosso calibro e di emorroidi (di primo e secondo grado).

AIFA - Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.11.29_NII%20Atossisclerol_ITA.pdf.



Disinfettanti a base di clorexidina: reazioni allergiche.

L'Agenzia francese dei medicinali (ANSM) ha osservato un costante aumento del numero di segnalazioni di gravi reazioni allergiche associate alla clorexidina. Molte persone in Francia sono esposte a questo prodotto, il che aumenta il rischio di sensibilizzazione e, quindi, aumenta il rischio di reazioni allergiche immediate e gravi.

Tali reazioni, che rimangono rare, si verificano generalmente entro un'ora dall'uso della clorexidina e si manifestano come orticaria, gonfiore del viso e difficoltà respiratorie o, addirittura, shock anafilattico.

La clorexidina è inclusa nella composizione di molti prodotti. Viene utilizzata come antisettico, principalmente per uso cutaneo o sotto forma di collutori, soluzioni spray orali, pastiglie, colliri o gel urologici. Infine, è presente nei prodotti per l'igiene (alcuni dentifrici) e in alcuni cosmetici (come conservante).

Per ridurre il rischio di allergie, l'ANSM raccomanda di non utilizzare la clorexidina come disinfettante domestico di primo utilizzo o per la pulizia di ferite superficiali e suggerisce di dare priorità al lavaggio con acqua e sapone. Inoltre, i pazienti che hanno già avuto reazioni allergiche al disinfettante dovrebbero informare i loro operatori sanitari, come infermieri, farmacisti, medici, chirurghi o dentisti.

Questo permetterà agli operatori di essere consapevoli dell'allergia, specialmente durante la disinfezione della cute in occasione di iniezioni o interventi chirurgici e di optare per alternative sicure. Per esempio, durante gli interventi, può essere utilizzato iodo-povidone o un suo derivato, mentre per iniezioni o prelievi di sangue si può preferire l'alcool denaturato.

ANSM - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé:

<https://ansm.sante.fr/actualites/chlorhexidine-attention-au-risque-de-reaction-allergique-immEDIATE-grave>.

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. Fallo on-line sul portale AIFA.

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



Nuove disposizioni per rafforzare la sicurezza di isotretinoina.

L'Agenzia regolatoria inglese (Medicines & Healthcare Regulatory Agency – MHRA) ha diramato nuove indicazioni al fine di migliorare l'uso sicuro dell'isotretinoina introducendo una supervisione dell'inizio della terapia nei pazienti di età inferiore a 18 anni e rafforzando il monitoraggio dei disturbi psichiatrici e delle disfunzioni sessuali.

Tutti i pazienti devono essere informati sui benefici e sui rischi del trattamento prima che venga prescritta l'isotretinoina, compresi i possibili effetti collaterali sulla salute mentale e sulla funzione sessuale.

Viene richiesto al medico prescrittore di fornire informazioni sull'isotretinoina al paziente e di fornire consulenza (ove possibile) riguardo ai benefici e ai rischi del trattamento con isotretinoina.

L'isotretinoina è teratogena; tutte le pazienti in età fertile devono essere inserite nel Programma di Prevenzione della Gravidanza.

I prescrittori devono valutare la salute mentale dei pazienti prima di prescrivere l'isotretinoina, compreso l'uso di misure di esito riferite dal paziente.

Prima di prescrivere l'isotretinoina, devono

anche essere chiariti eventuali dubbi del paziente sulle funzioni sessuali.

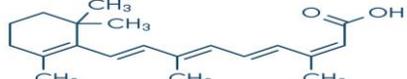
Deve essere concesso al paziente il tempo sufficiente per considerare, riflettere e porre domande prima di iniziare il trattamento con isotretinoina.

Devono essere utilizzati i nuovi materiali predisposti per la minimizzazione del rischio con tutti i pazienti: modulo di riconoscimento del rischio, scheda di promemoria per il paziente, lista di controllo del farmacista.

Il medico prescrittore che inizia il trattamento con isotretinoina deve avere esperienza nell'uso dei retinoidi sistemici per il trattamento dell'acne grave e una piena comprensione dei rischi della terapia con isotretinoina e dei requisiti di monitoraggio.

L'inizio del trattamento con isotretinoina nei pazienti di età inferiore a 18 anni ora richiede l'accordo di 2 operatori sanitari indipendenti sul fatto che non esiste altro trattamento efficace appropriato alternativo. Ciò significa che l'isotretinoina dovrebbe essere prescritta solo per l'acne grave resistente a cicli adeguati di terapia standard.

I pazienti devono essere rivisti circa 1 mese

 Medicines & Healthcare products Regulatory Agency		Drug Safety Update	
<small>Latest advice for medicines users The monthly newsletter from the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency and its independent advisor the Commission on Human Medicines</small>			
Volume 17 Issue 3 October 2023			
Contents			
Isotretinoin (Roaccutane ▼): introduction of new safety measures, including additional oversight of the initiation of treatment for patients under 18 years of age			page 2
			

dopo l'inizio del trattamento e devono essere monitorati per gli eventuali effetti avversi, inclusi i disturbi psichiatrici e le disfunzioni sessuali ad ogni appuntamento di follow-up, ivi comprese le misure oggettive di esito riferite dal paziente sulla salute mentale.

Tutti gli operatori sanitari coinvolti nel trattamento dei pazienti affetti da acne, in particolare i prescrittori di isotretinoina, dovrebbero rivedere tutti i dettagli dei nuovi requisiti nel rapporto del gruppo di esperti.

Report of The Commission on Human Medicines Isotretinoin Implementation Advisory Expert Working Group.

<https://assets.publishing.service.gov.uk/media/653fd71946532bo01467f58b/IIAEWGreport.pdf>



Linee guida per la prescrizione off-label.

La prescrizione off-label si riferisce alla prescrizione di un farmaco che non è concordante con indicazioni, dosi, vie di somministrazione o gruppi di pazienti inclusi nelle informazioni sul prodotto, così come approvato dalle autorità regolatorie. Potrebbe derivarne un aumento delle responsabilità del prescrittore se il paziente manifesta un evento avverso a seguito di una prescrizione off-label, in particolare quando mancano prove a sostegno o linee guida.

In un articolo pubblicato sulla rivista Australian Prescriber viene suggerito ai prescrittori, nel caso di utilizzo off-label, di:

- considerare l'uso off-label di un medicinale solo quando i medicinali approvati non sono disponibili, sono inefficaci, non tollerati o non idonei e utilizzare evidenze di alta qualità e linee guida accreditate per determinare l'adeguatezza dell'uso dei farmaci off-label;
- coinvolgere il paziente, o il suo caregiver, nel processo decisionale condiviso quando si consiglia l'uso off-label di un medicinale, assicurandosi che siano stati compresi i potenziali benefici e rischi e che sia stato fornito il consenso informato al trattamento;
- documentare le motivazioni del trattamento off-label e il consenso informato del paziente, o del caregiver, nella cartella clinica e garantire che siano disponibili informazioni adeguate in tutte le fasi del percorso di gestione del farmaco;
- monitorare e documentare i risultati, l'efficacia e gli eventi avversi associati al medicinale prescritto off-label. Dovrebbe essere deciso un punto finale, come parte del piano di trattamento complessivo, per determinare se il trattamento debba continuare o essere interrotto, discussi i parametri con il paziente e documentati;
- comunicare il motivo dell'uso off-label, il consenso del paziente, la durata del trattamento e i requisiti di monitoraggio continuo agli altri prescrittori coinvolti nella cura del paziente e nelle transizioni di cura.

Australian Prescriber 2023; 46: 86-9.



Cefalosporine e casi di neurotossicità.

Le cefalosporine sono antibiotici beta-lattamici ad ampio spettro d'azione che agiscono bloccando la sintesi della parete batterica; sono raggruppate in 5 generazioni in base alle loro proprietà antibatteriche e alla loro scoperta.

I case report hanno rilevato che, rispetto ad altre cefalosporine, cefepime è stato associato alla maggior parte delle segnalazioni di neurotossicità a livello internazionale; tuttavia, è stata segnalata neurotossicità con tutte le cefalosporine.

I casi di neurotossicità con cefalosporine sono principalmente caratterizzati da encefalopatia, mioclono e/o convulsioni. L'interruzione della funzione del neurotrasmettitore acido gamma-aminobutirrico (GABA) potrebbe essere un possibile meccanismo per tali eventi.

I sintomi di neurotossicità si sviluppano entro diversi giorni dall'inizio del trattamento con cefalosporine e tendono a risolversi dopo la sospensione del farmaco.

Considerato che le cefalosporine vengono eliminate per via renale, nei pazienti con insufficienza renale può verificarsi un accumulo, soprattutto quando le dosi non vengono adeguatamente aggiustate.

Ulteriori fattori di rischio comprendono gruppi di età più avanzata, alte dosi in somministrazione endovenosa e disturbi del sistema nervoso centrale (SNC); pazienti critici possono sperimentare una maggiore penetrazione delle cefalosporine nel SNC a causa dei probabili danni alla barriera ematoencefalica.

L'Agenzia regolatoria neozelandese (MEDSAFE) invita i medici a considerare le cefalosporine come potenziale causa di neurotossicità nei pazienti con questi fattori di rischio e una condizione neurologica di nuova insorgenza inspiegabile.

Prescriber Update 2023; 44(1) March.

Perché segnalare? Per contribuire a garantire la sicurezza dei medicinali.

Osteoporosi indotta da glucocorticoidi, aggiornamento linee guida ACR.

L'American College of Rheumatology (ACR) ha pubblicato le linee guida aggiornate per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi (GIOP).

Un team composto di esperti di diverse discipline specialistiche coinvolte nella gestione di questi pazienti ha condotto una rassegna sistematica della letteratura e un'analisi dei rischi e dei benefici dei trattamenti recentemente approvati per l'osteoporosi, attenendosi alle raccomandazioni per la stratificazione del rischio dei pazienti.

Raccomandazioni sulla valutazione del rischio di frattura.

Raccomandazione n. 1: negli adulti che iniziano o proseguono una terapia con glucocorticoidi (GC) ad una dose di almeno 2,5 mg/die per oltre 3 mesi, l'ACR raccomanda vivamente una valutazione iniziale del rischio clinico di frattura. Questa dovrebbe includere l'anamnesi di fratture sintomatiche e asintomatiche, l'uso dello strumento di valutazione del rischio di frattura (FRAX) nei soggetti di età pari o superiore a 40 anni e la densità minerale ossea (BMD) con valutazione della frattura vertebrale (VFA) o radiografie della colonna vertebrale.

Stratificazione del rischio.

Secondo l'aggiornamento del 2022, analogamente alle linee guida del 2017, i pazienti con GIOP devono ancora essere sottoposti alla stratificazione del rischio di frattura osteoporotica maggiore (MOF) secondo le seguenti modalità:

- rischio basso: meno del 10% di probabilità di frattura da osteoporosi maggiore;
- rischio moderato: probabilità di MOF compresa tra il 10% e il 19%;
- rischio elevato: almeno il 20% di probabilità di MOF;
- rischio molto elevato: almeno il 30% di probabilità di MOF.

Strategie di trattamento raccomandate.

A tutti i pazienti adulti in terapia con GC si raccomanda di mantenere un'assunzione sufficiente di calcio e vitamina D in base all'età, di seguire una dieta bilanciata, di mantenere il peso corporeo nel range raccomandato, di praticare attività fisica in carico e contro resistenza e di astenersi dal fumo e dal consumo eccessivo di alcol.



L'ACR raccomanda vivamente il trattamento dell'osteoporosi nei pazienti a rischio moderato, elevato o molto elevato di frattura.

Raccomandazioni sulla rivalutazione del rischio di frattura.

Raccomandazione n. 1: per gli adulti che assumono dosi in cronico di GC comprese tra 2,5 mg/die e meno di 7,5 mg/die, che hanno un basso rischio di frattura e a cui non viene raccomandato di iniziare la terapia, o per quelli con un rischio di frattura moderato che scelgono di non iniziare una terapia per l'osteoporosi (oltre a calcio e vitamina D), vi è una raccomandazione forte a rivalutare il rischio di frattura ogni 1-2 anni.

Raccomandazione n. 2: per gli adulti in terapia in cronico con GC a dosaggi pari almeno a 2,5 mg/die, considerati a rischio moderato, elevato o molto elevato di frattura e che hanno mantenuto la terapia per l'osteoporosi per almeno un anno, vi è una raccomandazione forte a rivalutare il rischio di frattura ogni 1-2 anni.

Raccomandazione n. 3: per gli adulti che interrompono il trattamento con GC ma che rimangono a rischio moderato, elevato o molto elevato di frattura, vi è una raccomandazione forte a continuare la terapia per l'osteoporosi.

Arthritis Rheumatol. 2023 Dec;75(12):2088-2102

ASL VC

S.S.S. Risk Management
c.so M. Abbiate, 21
13100 VERCELLI

Telefono:
+39 0161 593120

Posta elettronica:
farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:
dott. Roberto Corgnati

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

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



Per inviare on-line una segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaco o a vaccino:

<https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>



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 sottoposti a monitoraggio addizionale ▼;
- 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.

Il triangolo nero rovesciato è indice di sicurezza, il farmaco è più controllato!

ANTIBIOTICO RESISTENZA

10 cose da sapere

- 1** Combattere il fenomeno dell'antibiotico-resistenza è possibile: gli antibiotici sono un bene prezioso, affinché la loro efficacia possa rimanere inalterata in futuro è necessario che tutti contribuiscano attraverso **un uso corretto e responsabile**.
- 2** Gli antibiotici sono farmaci utilizzati per trattare le infezioni batteriche, non hanno alcuna efficacia contro altri tipi di infezioni come il raffreddore e l'influenza.
- 3** La resistenza agli antibiotici (AMR) è un meccanismo naturale di difesa dei batteri. Tale fenomeno è stato amplificato da un **uso eccessivo**, e in molti casi **inappropriato**, degli antibiotici, sia in medicina umana, sia in quella veterinaria e per il trattamento di alcuni prodotti vegetali.
- 4** **Le infezioni causate da batteri antibiotico-resistenti sono più difficili da curare** rispetto a quelle causate da batteri sensibili: il decorso della malattia è più lungo; la probabilità di insuccesso terapeutico è maggiore; la possibilità di "multiresistenza" è alta, ciò significa che alcuni microrganismi diventano capaci di resistere a più antibiotici contemporaneamente riducendo così la scelta terapeutica del paziente.
- 5** Per evitare le infezioni è sempre importante adottare delle buone pratiche di prevenzione e controllo delle infezioni, compresa l'**igiene delle mani**.
- 6** Evita sempre l'autoprescrizione o l'automedicazione e usa solo antibiotici se prescritti dal medico e mai quelli rimasti da una terapia precedente.
- 7** Segui sempre responsabilmente le indicazioni del medico o del veterinario per il tuo animale da compagnia su **modalità** di impiego degli antibiotici e **durata** della terapia.
- 8** La **vaccinazione** può prevenire alcune malattie batteriche e quindi è una valida azione per contrastare l'antibiotico-resistenza.
- 9** Per il tuo animale da compagnia usa sempre e solo i medicinali, compresi gli antibiotici, prescritti dal tuo veterinario ed evita il fai da te con medicinali veterinari rimasti da una precedente terapia o con medicinali ad uso umano.
- 10** Smaltisci le dosi avanzate o scadute negli appositi contenitori situati presso le farmacie o chiedi al tuo farmacista.



L'impegno dei farmacisti italiani nella lotta all'antibiotico-resistenza

5 COSE DA SAPERE PER UN USO APPROPRIATO DEGLI ANTIBIOTICI

Le risposte del farmacista alle domande più frequenti dei cittadini



Perché devo assumere gli antibiotici in modo appropriato?

Perché l'uso non appropriato di antibiotici favorisce la resistenza batterica. Il pericolo è che in futuro gli antibiotici perdano la loro efficacia e che alcune infezioni non siano più curabili. Per limitare questo fenomeno è necessario utilizzare gli antibiotici in modo corretto, cioè solo **quando e quanto serve, su prescrizione medica**.

Se dopo qualche giorno mi sento meglio posso interrompere la terapia antibiotica?

NO. È fondamentale **rispettare sempre la dose e la durata del trattamento** così come prescritto dal medico. Ciò è necessario per evitare la selezione di batteri resistenti.

Ho gli stessi sintomi dell'ultima volta, può anticiparmi una scatola di antibiotici?

No, perché il tuo medico è l'unico che può fare una corretta analisi della tua situazione e verificare se è necessario un antibiotico. Questo è il motivo per cui **il tuo farmacista non può darti un antibiotico senza prescrizione medica**.



Posso acquistare degli antibiotici per il mio animale da compagnia?

NO. Per il tuo animale da compagnia usa **sempre e solo i medicinali, compresi gli antibiotici, prescritti dal tuo medico veterinario**, l'unico che può fare una corretta diagnosi. Evita il "fai da te" con medicinali veterinari rimasti da una precedente terapia o con medicinali ad uso umano.



Cosa devo fare con gli antibiotici residui da una precedente terapia e/o scaduti che ho in casa?

Non conservare mai gli antibiotici per la prossima volta, portali in farmacia. Non gettarli nel lavandino, nel wc o nella pattumiera. Possono finire nell'ambiente, compresi i corsi d'acqua, contribuendo allo sviluppo di batteri resistenti agli antibiotici.

