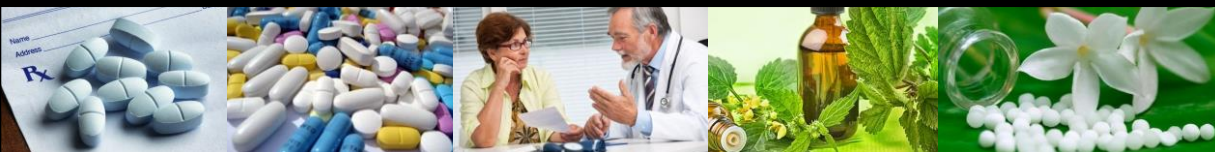




ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 1, No. 5, Giugno 2017



Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia.

L'Agenzia italiana del Farmaco (AIFA) pubblica il Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini per gli anni 2014 e 2015. L'obiettivo principale della pubblicazione è l'informazione, corretta e trasparente, sui vaccini, una risorsa preziosa per la salute pubblica, la cui efficacia è attestata dalle evidenze scientifiche. Le vaccinazioni nel corso del tempo hanno contribuito in maniera inequivocabile alla notevole riduzione della morbosità e della mortalità, soprattutto in età infantile, e alla riduzione della diffusione di malattie infettive trasmissibili potenzialmente letali o invalidanti, con conseguente marcata riduzione dei costi umani, economici e sociali.

Il Rapporto fornisce una fotografia dello status delle segnalazioni relative alla sicurezza dei diversi tipi di vaccini nel periodo preso in esame.

Nella prima parte sono riportate le elaborazioni effettuate sulle segnalazioni spontanee dei sospetti eventi avversi che seguono l'immunizzazione (AEFI) registrati nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza. È bene ricordare che si tratta di un "sospetto" di reazione avversa, basato esclusivamente sulla coincidenza temporale fra gli eventi e non si ha la certezza di una relazione causale tra prodotto somministrato (vaccino) e reazione. L'analisi volta ad accertare l'esistenza di una possibile relazione causa-effetto è un'attività quotidiana continua svolta dall'Area Sorveglianza Postmarketing dell'AIFA in collaborazione con i Centri Regionali di Farmacovigilanza e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Alla data del 31 dicembre 2016 le segnalazioni di AEFI, con insorgenza nel 2014, sono state 8.873 (18% del totale delle segnalazioni) e corrispondenti a un tasso di 48,9 segnalazioni per 100.000 dosi, mentre le segnalazioni relative al 2015 sono state 3.772 (9% del totale), con un tasso di 18,8 per 100.000 dosi.

Le segnalazioni di eventi con esito fatale sono state 69 (pari allo 0,8% del totale) nel 2014, scese a 9 casi (pari allo 0,2%) nel 2015. Le segnalazioni "gravi" sono state 871 (pari al 9,8% del totale) nel 2014 e 526 (pari allo 13,9%) nel 2015. Le segnalazioni "non gravi" sono quindi la maggioranza: sono state infatti l'87,9% del totale delle segnalazioni nel 2014 e l'84,1% nel 2015.

Per nessuna delle 69 morti del 2014 e delle 9 del 2015 è stato riscontrato un legame diretto e comprovato tra decesso e vaccinazione.

In particolare, esaminando i 69 casi di morte sospetta del 2014, si rileva che 67 di queste sono riferite ad anziani di età compresa tra 67 e 95 anni, con età media 83 anni (31 maschi e 36 femmine) e 2

In questo numero

Rapporto sulla vaccinovigilanza 2014-2015.	1
Vancomicina: modificazioni d'uso.	2
Fattore VIII e sviluppo di inibitori.	2
Clexane®: revisione delle indicazioni.	2
Quetiapina: tossicità epatica.	3
Finasteride: depressione e pensieri suicidi.	3
Inibitori SGLT2 e rischio di chetoacidosi.	3
Triple whammy: un brutto colpo al rene.	4

riferite invece a bambini di 2 e 3 mesi, entrambi vaccinati con esavalente e antipneumococco 13. Dei 67 decessi nella popolazione adulta, in un caso il farmaco sospetto è il vaccino antipneumococco, nei restanti è un vaccino antinfluenzale.

Per ognuno dei casi fatali è stata effettuata una valutazione del nesso di causalità, utilizzando l'algoritmo OMS, con le seguenti conclusioni: 43 casi sono risultati non-correlabili con la vaccinazione per la presenza di cause alternative che giustificano e spiegano l'evento; in 19 casi, l'evento è inclassificabile dal momento che non sono disponibili sufficienti informazioni; 4 casi sono stati definiti come indeterminati per mancanza di prove definitive.

Per l'anno 2015 sono stati segnalati 9 casi ad esito fatale, 6 adulti (il vaccino sospetto è un antinfluenzale) tra 77 e 92 anni e tre bambini (2 mesi, 2 mesi e 13 anni).

Nel 2015 il numero di decessi in seguito a vaccinazione antinfluenzale si è drasticamente ridotto rispetto alla stagione 2014/2015, tornando come ordine di grandezza alle stagioni precedenti: delle 6 sospette reazioni avverse con esito fatale dopo somministrazione di vaccino antinfluenzale, in 5 casi il nesso di causalità non supporta una relazione di causa effetto (non correlabile) ed un caso è indeterminato per mancanza di prove definitive.

Nella seconda parte sono descritti i principali eventi regolatori che hanno riguardato i vaccini, ovvero gli approfondimenti e le azioni intraprese a livello regionale, nazionale ed europeo nel biennio in esame nell'ambito della sorveglianza post-marketing.

Il Rapporto si conclude con approfondimenti dedicati alle malattie prevenibili da vaccino in relazione all'andamento delle coperture, con la descrizione dei progetti di farmacovigilanza attiva coordinati dall'AIFA e di altre iniziative sul tema.

Approfondimento: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto-sorveglianza-vaccini_2014-2015.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.



Vancomicina: importanti modificazioni d'uso.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha raccomandato modifiche alle informazioni del prodotto per gli antibiotici a base di vancomicina, al fine di garantire un uso appropriato nel trattamento delle infezioni gravi causate da batteri Gram-positivi.

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia ha riesaminato i dati disponibili sui medicinali a base di vancomicina somministrati per infusione lenta, per iniezione e per via orale, come parte della sua strategia per aggiornare le informazioni dei prodotti dei vecchi agenti antibatterici nel contesto della lotta contro la resistenza antimicrobica.

Vancomicina soluzione per infusione.

- È indicata nei pazienti di tutte le età per il trattamento di infezioni complicate dei tessuti molli, infezioni ossee e articolari, polmonite acquisita in comunità e in ambito ospedaliero (inclusa la polmonite associata a ventilazione meccanica), endocardite infettiva, meningite batterica acuta e batteriemia associata alle infezioni suddette. Può anche essere utilizzata per la profilassi perioperatoria in pazienti a rischio di sviluppare endocardite batterica e per il trattamento della peritonite associata alla dialisi peritoneale.
- La dose iniziale raccomandata per la vancomicina soluzione per infusione deve essere basata sull'età e sul peso del paziente. I dati disponibili hanno dimostrato che la dose giornaliera precedentemente raccomandata ha portato spesso ad una concentrazione serica di vancomicina non ottimale. Ogni successiva variazione della posologia deve basarsi su concentrazioni seriche necessarie a raggiungere la concentrazione terapeutica efficace.
- Le formulazioni parenterali di vancomicina autorizzate per uso orale possono essere usate per via orale in pazienti di tutte le età per



L'antibiotico resistenza è un fenomeno che necessita oramai di un cambiamento culturale a cui tutti sono chiamati, medici e pazienti, per riconoscere il valore fondamentale di queste importanti risorse terapeutiche.

il trattamento dell'infezione da Clostridium difficile (CDI).

- Le formulazioni parenterali di vancomicina autorizzate per l'uso intraperitoneale possono essere utilizzate nei pazienti di tutte le età per il trattamento della peritonite associata alla dialisi peritoneale.

Vancomicina capsule.

- I dati disponibili non supportano adeguatamente l'uso della vancomicina orale nel trattamento dell'enterocolite da stafilococco e per la decontaminazione del tratto gastrointestinale in pazienti immunocompromessi. Pertanto, la vancomicina orale non deve più essere utilizzata in queste indicazioni.
- Vancomicina capsule può essere utilizzata nei pazienti di età superiore ai 12 anni per il trattamento della CDI. Per i bambini più piccoli è raccomandato l'uso di formulazioni appropriate all'età.
- La dose massima non deve superare i 2 g al giorno.
- Nei pazienti con disturbi intestinali infiammatori, la concentrazione serica di vancomicina dopo somministrazione orale deve essere attentamente monitorata.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Vancomycin_art_31_PHC_IT_19.05.2017.pdf



Fattore VIII e sviluppo di inibitori: conclusa la revisione.

Il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha completato la revisione dei medicinali a base di fattore VIII per valutare il rischio di sviluppo di inibitori nei pazienti con emofilia A che non sono stati precedentemente trattati con questi medicinali.

Il fattore VIII è necessario per consentire al sangue di coagulare normalmente ed è assente nei pazienti con emofilia A. I medicinali a base di fattore VIII sostituiscono il fattore VIII mancante e aiutano a controllare il sanguinamento. Tuttavia il corpo può produrre inibitori come reazione a questi medicinali, in particolare nei pazienti che iniziano il trattamento per la prima volta. Ciò può bloccare l'effetto dei medicinali, rendendo il sanguinamento non più controllabile.

La revisione è stata avviata a seguito della pubblicazione dello studio SIPPET, che ha concluso che gli inibitori si sviluppano più frequentemente nei pazienti che ricevono medicinali a base di fattore VIII ricombinante rispetto a quelli che ricevono medicinali a base di fattore VIII derivato dal plasma.

Dopo aver esaminato le evidenze disponibili, il PRAC ha concluso che non esistono evidenze chiare e coerenti di una differenza nell'incidenza dello sviluppo degli inibitori tra le due classi di medicinali a base di fattore VIII: quelli derivati dal plasma e quelli ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Comunicazione_EMA_FactorVIII.pdf



Clexane®: revisione delle indicazioni del prodotto.

Le informazioni relative ai medicinali Clexane® e Clexane® T (enoxaparina sodica) sono state armonizzate in tutti i paesi dell'Unione Europea (UE).

L'espressione del dosaggio, lo schema posologico nel trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e nell'embolia polmonare (EP) e l'uso nei pazienti con insufficienza renale grave, sono ora aggiornati come segue:

- il dosaggio di enoxaparina, precedentemente espresso in unità internazionali (UI) di attività antiXa, sarà ora espresso sia in unità internazionali (UI) di attività anti-Xa sia in milligrammi (mg): un mg di enoxaparina sodica è equivalente a 100 UI di attività anti-Xa;
- nel trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) l'enoxaparina sodica può essere somministrata sia in un'unica somministrazione giornaliera SC di 150 UI/kg (1,5 mg/kg), utilizzata in pazienti non complicati con un basso rischio di recidiva di TEV, sia in due somministrazioni SC al giorno di 100 UI/kg (1 mg/kg): utilizzata in tutti gli altri pazienti;
- non è raccomandato l'utilizzo nei pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale (clearance della creatinina <15 ml/min) ad esclusione dell'uso nella prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII_Clexane_e_noxaparina_09.06.2017.pdf

Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.

Invia una segnalazione di reazione avversa

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

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

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

Quetiapina: tossicità epatica.



La quetiapina è un antipsicotico atipico utilizzato nel trattamento della schizofrenia e del disturbo bipolare; il suo uso è stato associato a reazioni avverse epatiche.

Possono verificarsi alterazioni dei test biochimici epatici nel 30% dei pazienti trattati a lungo termine con quetiapina, ma i valori sono raramente superiori a 3 volte il limite superiore normale. L'aumento delle aminotransferasi è, in genere, leggero, asintomatico e transitorio, reversibile senza sospensione della terapia. Sono stati riportati rari casi di lesioni epatiche clinicamente rilevanti correlate a quetiapina; l'insufficienza epatica è stata osservata molto raramente durante il monitoraggio postmarketing.

L'insorgenza di ittero avviene entro 1-4 settimane dall'inizio della terapia ed il pattern di elevazione degli enzimi epatici è tipicamente epatocellulare (ALT > 2-3 volte LSN e ALT/AP > 5). I segni delle manifestazioni immunitario-allergiche (febbre, eruzioni cutanee ed eosinofilia) sono rare, così come gli autoanticorpi.

Alcuni casi di aumento delle aminotransferasi con quetiapina possono

essere dovuti a steatosi epatica non alcolica causata da un aumento di peso, che si verifica in almeno un quarto dei pazienti trattati durante i primi 1-2 anni di terapia.

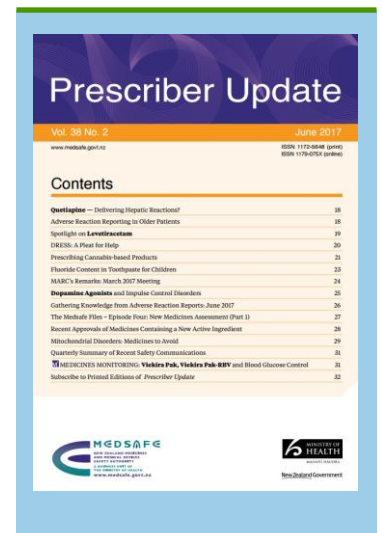
I pazienti con lesioni epatiche causate da quetiapina possono avere sensibilità crociata con alcuni antipsicotici atipici (risperidone) ma possono tollerarne altri.

Il Centro per il monitoraggio delle reazioni avverse neozelandese (CARM) ha ricevuto 13 segnalazioni di ADR epatiche relative a quetiapina; la maggior parte riguardava l'aumento degli enzimi epatici. Ci sono stati anche un caso di cisti epatica ed uno di insufficienza epatica.

Il CARM ha raccomandato di prestare attenzione nell'utilizzo di quetiapina: nei pazienti con disturbi epatici preesistenti; nei pazienti trattati con altri farmaci potenzialmente epatotossici; se durante il trattamento si manifestano segni o sintomi di insufficienza epatica.

Possono essere necessarie regolazioni del dosaggio o una ridotta dose iniziale di quetiapina.

Approfondimenti: Prescriber Update 2017;38:18.



Prescriber Update è il bollettino sulla sicurezza dei medicinali e dei dispositivi medici edito da MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority), Autorità regolatoria nell'ambito del Ministero della Salute neozelandese.

Le pubblicazioni possono essere reperite all'indirizzo web:

<http://www.medsafe.govt.nz/publications/prescriber-update.asp>

Finasteride: depressione e idee suicidarie negli uomini.



Finasteride è un inibitore della testosterone 5 alfa reduttasi, indicato, nel dosaggio da 1mg, per il trattamento del primo stadio della perdita di capelli (alopecia androgenetica) nei maschi e, nel dosaggio da 5mg, per il trattamento e controllo dell'iperplasia prostatica benigna.

Attraverso il sistema di farmacovigilanza inglese Yellow Card sono pervenute alcune segnalazioni relative ad episodi di malattia depressiva associati all'uso di finasteride per l'alopecia androgenetica; alcuni casi hanno anche riguardato pensieri suicidi. Depressione e pensieri suicidi sono stati riportati nei soggetti con e senza una precedente storia di depressione.

Fin dall'inizio della commercializzazione di finasteride, sono stati riportati diversi casi tali da suggerire un possibile collegamento con la depressione ma, solamente in rari casi, con i pensieri suicidi.

È necessario informare i pazienti sulla necessità di interrompere immediatamente il trattamento con finasteride se compaiono sintomi di depressione.

Già nel settembre 2012, Michael Irwig aveva pubblicato sul "Journal of Clinical Psychiatry" un articolo che poneva un "alert" per il trattamento dell'alopecia con finasteride, poiché l'autore aveva rilevato un'incidenza elevata di depressione associata a intenzioni suicidarie nei soggetti che avevano una persistenza di effetti collaterali dopo la sospensione di questo trattamento.

Approfondimenti: Drug Safety Update volume 10 issue 10, May 2017: 1. J Clin Psychiatry. 2012 Sep; 73(9): 1220-3.

Diabete 2: rischio doppio di chetoacidosi diabetica con gli inibitori SGLT2.



Secondo i risultati di uno studio pubblicato sul New England Journal of Medicine, i pazienti con diabete di tipo 2 che assumono un inibitore del sodio-glucosio co-transporter 2 (SGLT2i - canagliflozin, dapagliflozin e empagliflozin) hanno una probabilità doppia di incorrere ad una chetoacidosi diabetica rispetto a quelli trattati con gli inibitori della dipeptidil-peptidasi IV o gliptine (DPP4i).

Sono stati studiati 38.045 pazienti che assumevano inibitori SGLT2, confrontando i loro risultati con quelli dei pazienti che assumevano DPP4i. Dopo 180 giorni, 55 pazienti del gruppo SGLT2 aveva sofferto di chetoacidosi diabetica, rispetto a soli 26 pazienti del gruppo DPP4i.

Il rischio di chetoacidosi diabetica entro 180 giorni dopo l'inizio di un SGLT2i era circa il doppio rispetto ad un DPP4i: 4,9 eventi per 1000 persone-anno vs. 2,3 eventi per 1000 persone-anno; rapporto di rischio (hazard ratio HR) 2,2; intervallo di confidenza al 95% (CI) 1,4-3,6.

Malgrado la chetoacidosi diabetica sia ancora rara, l'aumento del rischio correlato a SGLT2i nel diabete di tipo 2 è tra gli elementi da considerare al momento della prescrizione (fattori che nell'anamnesi del paziente possono predisporre a chetoacidosi) e durante la terapia se i pazienti ne sviluppano segni e sintomi (nausea, vomito, anoressia, dolori addominali, sete eccessiva, difficoltà di respirazione, stato confusionale, inusuale stanchezza o sonnolenza).

Approfondimenti: N Engl J Med. 2017. doi: 10.1056/NEJMc1701990. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/SGLT2_inibitori-DKA-DHPC_14_03_2016_IT.pdf

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

Il Triple Whammy, ovvero un "brutto colpo" ... ai reni.

Il termine Triple Whammy è stato introdotto nella letteratura da alcuni clinici e ricercatori australiani per definire il trattamento farmacologico costituito da un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o un antagonista dell'angiotensina II (A2RA), da un diuretico e da un antinfiammatorio non steroideo (FANS), compresa l'aspirina a basse dosi. L'utilizzo concomitante di questi tre farmaci risulterebbe infatti correlato ad un incremento del rischio di insufficienza renale. Tuttavia, il termine Triple Whammy viene anche utilizzato per definire lo stesso evento avverso causato da questa combinazione.

Certamente questa problematica assume particolare rilievo nel soggetto anziano, dove: la polifarmacoterapia rappresenta un problema ben noto; ACEI e A2RA sono molecole fondamentali per la terapia farmacologica del paziente con patologia cardiovascolare, spesso associate ad un diuretico; la frequente co-esistenza di malattie infiammatorie croniche (es.: osteoartrosi) induce alla prescrizione negli stessi pazienti anche di FANS, disponibili anche come farmaci da automedicazione e, come tali, utilizzati all'insaputa del medico.

La plausibilità biologica del danno renale causato dal Triple Whammy sembrerebbe riconducibile all'alterazione di una serie di meccanismi fisiologici che comprendono l'inibizione del tono sia del sistema arteriolare glomerulare afferente, controllato dalle prostaglandine, sia di quello a carico delle arteriole efferenti, modulato dall'angiotensina. I diuretici, infine, attraverso una riduzione del volume plasmatico, possono determinare una ridotta perfusione renale.

Uno studio retrospettivo caso controllo su larga scala condotto da Francesco Lapi ha utilizzato il database Clinical Practice Research Datalink (CPRD) e l'archivio Hospital Episodes Statistics Repository

Approfondimento: Lapi et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013; 346: e8525.

del Regno Unito al fine di valutare tale problematica clinica.

Sono stati osservati in totale 487.372 pazienti trattati con farmaci antipertensivi e la coorte è stata seguita per 5,9 anni con una deviazione standard (DS) di 3,4 anni, generando un totale di 3.047.813 anni-persona di follow-up. Sono stati identificati 2.215 episodi di danno renale acuto durante il periodo di follow-up.

L'uso corrente di una duplice terapia (diuretici o ACEI o A2RA associati ad un FANS) non è risultato associato ad una maggiore



"To wham" significa "colpire", soprattutto nel gergo del baseball.

"Triple whammy" vuole quindi significare dare un "brutto colpo" alla squadra avversaria e, in senso lato, a chi lo subisce; in questo caso il rene.

incidenza di danno renale acuto: diuretici e FANS (rate ratio, RR: 1,02; IC 95% 0,81-1,28), ACEI o A2RA associati ad un FANS (RR: 0,89; IC 95% 0,69-1,15). Al contrario l'uso corrente di una triplice terapia (diuretici e ACEI o A2RA associati ad un FANS) è risultato associato ad un tasso di danno renale acuto maggiore del 31% (RR: 1,31; IC 95% 1,12-1,53). L'utilizzo di un FANS a lunga emivita (≥ 12 ore) nella triplice terapia tendeva ad essere associato ad un rischio maggiore di danno renale acuto (RR 1,77; 1,07-2,93) rispetto ai FANS ad emivita ≤ 12 ore (RR 1,29; 1,11-1,51).

ASL VC

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

Telefono:

+39 0161 593120

Fax:

+39 0161 593829

Posta elettronica:

farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:

dott. Roberto Corgnati

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

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

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

In modo particolare, si richiede la segnalazione di:

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

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