



ASL VC



# FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 2, No. 3, Aprile 2018



## Rapporto vaccinovigilanza 2016.

L'Agenzia Italiana del Farmaco ha reso disponibile il Rapporto sulla Sorveglianza Postmarketing dei Vaccini in Italia 2016, che descrive i risultati complessivi delle analisi condotte per tipologia di vaccino sulle segnalazioni inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel corso del 2016.

"Anche dal Rapporto 2016 - afferma il Direttore Generale, Mario Melazzini - non emergono problematiche di sicurezza che possono modificare il rapporto beneficio rischio dei vaccini utilizzati. Come Agenzia regolatoria, proseguendo nell'operazione di trasparenza già avviata, mettiamo sul campo e rendiamo disponibili dati e analisi rigorose, a fronte di tanta disinformazione sui vaccini, sostenuta da alcuni movimenti di opinione che, pur rappresentando una percentuale esigua della popolazione, sollevano clamore e generano dubbi troppo spesso infondati e non supportati dalle evidenze."

Le segnalazioni su vaccini inserite in RNF sono state 4.766 (11% del totale delle segnalazioni a farmaci e vaccini); di queste, 3.256 segnalazioni (68%) si riferiscono a sospette reazioni avverse che si sono verificate nel 2016.

Le segnalazioni per i vaccini batterici sono state 2.977 (l'85,3% non gravi), e si riferiscono nella quasi totalità ai vaccini meningococcici (n. 1.713) e pneumococcici (n. 1.113). Le segnalazioni per i vaccini virali sono state 1.602 (l'80,8% non gravi), di cui il 74% relative ai vaccini anti-influenzali e morbilloso. Le segnalazioni sui vaccini batterici e virali in associazione sono state 1.479 (l'85,8% non gravi).

Complessivamente, la maggior parte delle reazioni segnalate sono state definite non gravi (circa l'84%); tra queste, le più comuni sono state febbre, reazioni nel punto di iniezione (come dolore, rossore, tumefazione, eritema), irritabilità, malessere, pianto, cefalea.

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse considerate gravi sono state rare e nella maggior parte dei casi sono risultate a carattere transitorio, con risoluzione completa dell'evento segnalato e non correlabili alla vaccinazione.

## Tempo di rapporti anche per Regione Piemonte e ASL VC.

Dalla pagina dedicata alla farmacovigilanza del sito web dell'ASL VC sono raggiungibili i rapporti annuali sull'attività di farmacovigilanza relativi alla Regione Piemonte e all'ASL VC stessa, riferiti al 2016.

Rispetto al 2015 le segnalazioni sono diminuite del 9,5% a livello nazionale e del 7,8% in Regione Piemonte, ciononostante il Piemonte si conferma al quinto posto per numero di segnalazioni, con un tasso di segnalazioni per milione di abitanti leggermente inferiore a quello nazionale, ma superiore al Gold Standard OMS.

### In questo numero

Rapporto AIFA sulla vaccinovigilanza 2016.	1
Rapporti Piemonte e ASL VC sulle ADR 2016.	1
Fingolimod vietato se disturbi cardiaci.	2
Acidi grassi omega-3: benefici in dubbio.	2
Calcio folinato incompatibile con 5-FU.	2
Farmaci da evitare secondo Prescrivere.	3
Paracetamolo: rischio abuso.	3
Aristolochia: sul web impazzano i consigli.	3
Rischio di interazione tra ritonavir e L-tiroxina.	4

Dei sette casi con esito fatale descritti nel Rapporto 2016, nessuno è risultato correlabile con la vaccinazione tra quelli per i quali è stato possibile valutare il nesso di causalità, mentre per gli altri due casi si attendono approfondimenti richiesti.

Il 37% delle segnalazioni sono pervenute dagli specialisti, circa il 28% da altre figure professionali (che non rientrano nelle altre categorie, ad esempio medici vaccinatori), il 20% da medici ospedalieri o infermieri. Il tasso di segnalazione del Nord è risultato superiore a quello del Centro e del Sud, tranne che nella regione Sicilia dove è stato osservato un tasso tra i più elevati in Italia.

In un quadro complessivo in cui si registra un trend crescente di segnalazioni su farmaci, la tendenza relativa alle segnalazioni su vaccini, escluso il picco 2014-15, si mantiene costante.

Un numero elevato di segnalazioni non rappresenta in sé un motivo di allarme, piuttosto è testimonianza di una maggiore attenzione e responsabilità da parte del segnalatore. Si raccomanda la massima cura e completezza nella descrizione dei casi segnalati in modo da consentire un'analisi completa del dato e una corretta valutazione del nesso di causalità tra evento e farmaco somministrato.

Approfondimenti:

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto\\_Vaccini\\_2016.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_Vaccini_2016.pdf)

Evidente riduzione del numero di segnalazione anche per la ASL VC (-33% rispetto al 2015) che comporta l'abbandono della vetta della "classifica regionale" conquistata nel 2015 e la discesa al quinto posto. Il tasso di segnalazione risulta, comunque, ampiamente superiore a quello nazionale (1.592 vs. 743).

Le segnalazioni provengono per il 99% dal mondo ospedaliero.

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

*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.*

## Controindicazioni di fingolimod in pazienti con disturbi cardiaci pregressi.

Fingolimod è un modulatore del recettore per la sfingosina-1-fosfato (S1P) approvato in monoterapia come trattamento modificante la malattia (Disease Modifying Therapy, DMT) nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività in pazienti adulti con:

- malattia ad elevata attività nonostante un ciclo terapeutico completo ed adeguato con almeno un trattamento modificante la malattia;
- sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente.

Il rischio di gravi disturbi del ritmo cardiaco con fingolimod, compresa l'aritmia ventricolare polimorfica (PVA), è già stato descritto nelle informazioni del prodotto. Tuttavia, sono stati riportati casi di PVA, inclusi casi fatali.

Pertanto, per minimizzare il rischio di eventi avversi gravi in pazienti con patologie cardiache, sono state aggiunte delle controindicazioni. Inoltre, sono state aggiornate le avvertenze e le precauzioni d'impiego per l'effetto immunosoppressivo di fingolimod che può potenzialmente portare ad infezioni gravi e cancro.

In particolare, per quanto riguarda il rafforzamento delle avvertenze contro l'uso di fingolimod (Gilenya®) in pazienti con disturbi cardiaci pregressi, sono state inserite le seguenti controindicazioni al suo uso:



La statunitense Food and Drug Administration ha approvato Gilenya® per il trattamento della sclerosi multipla recidivante nei bambini maggiori di 10 anni di età. Si tratta della prima approvazione da parte dell'FDA di un farmaco per il trattamento della SM nei pazienti pediatrici.

- Pazienti con infarto del miocardio, angina pectoris instabile, ictus, attacco ischemico transitorio, insufficienza cardiaca scompensata (che richiede un trattamento ospedaliero) o insufficienza cardiaca di classe III/IV secondo la classificazione New York Heart Association (NYHA) nei precedenti 6 mesi;
- Pazienti con gravi aritmie cardiache che richiedono un trattamento con medicinali antiaritmici di classe Ia (es.: chinidina, procainamide, disopiramide) e classe III (bloccanti del canale del potassio, es.: amiodarone, sotalolo, ibutilide, dofetilide);
- Pazienti con blocco atrio-ventricolare (AV) di secondo grado tipo Mobitz II o con blocco AV di terzo grado o con sindrome del nodo del seno, se non sono portatori di un pacemaker;
- Pazienti con un intervallo QTc basale  $\geq 500$  millisecondi.

Approfondimenti:

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Gilenya-DHPC\\_06.11.2017.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Gilenya-DHPC_06.11.2017.pdf)

## Medicinali a base di acidi grassi omega-3: benefici in dubbio.

I medicinali a base di acidi grassi omega-3 sono medicinali da assumere per via orale che contengono gli acidi grassi acido eicosapentaenoico (EPA) and acido docosaesaenoico (DHA) che si trovano comunemente nell'olio di pesce. Sono autorizzati nella maggior parte degli Stati Europei per prevenire malattie cardiache o ictus dopo infarto miocardico (in associazione con altri medicinali) e per ridurre alcuni tipi di grassi nel sangue.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) sta rivalutando l'uso dei medicinali a base di acidi grassi omega-3 in pazienti che hanno avuto un infarto, come seguito di indagini che mostrano che questi medicinali, da assumere per via orale, potrebbero non prevenire la ricorrenza di malattie cardiache o ictus.

Una recente analisi di 10 studi, su circa 78.000 pazienti, ha rilevato che l'aggiunta di medicinali a base di acidi grassi omega-3 al trattamento standard non riduceva significativamente l'infarto miocardico, l'ictus o altri problemi cardiaci e circolatori. Questi risultati sono simili a quelli di altri studi pubblicati nel 2012, che non hanno riscontrato significative riduzioni delle malattie cardiache.

Su richiesta dell'Agenzia Svedese per i medicinali, l'EMA esaminerà ora i dati sui benefici e rischi di questi medicinali e formulerà una raccomandazione in merito alle loro autorizzazioni in EU.

Approfondimento:

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT\\_Omega-3\\_EMA\\_23.03.2018.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Omega-3_EMA_23.03.2018.pdf)

## Calcio (levo)folinato e incompatibilità con 5-fluorouracile.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha richiamato l'attenzione degli operatori sanitari sul rischio di formazione di precipitati quando medicinali a base di 5-fluorouracile e calcio (levo)folinato vengono mescolati, rischio già comunque noto.

La comunicazione di sicurezza fa seguito ad una revisione delle informazioni del prodotto dei medicinali a base di calcio (levo)folinato autorizzati in Italia, indicati per l'utilizzo con 5-fluorouracile, come potenziante gli effetti, nei protocolli di chemioterapia antitumorale.

Il mescolamento di calcio (levo)folinato e 5-fluorouracile nella stessa linea di infusione può determinare la formazione di precipitati di sali di calcio. Il precipitato di sali di calcio può causare l'ostruzione dei dispositivi di accesso vascolare.

Pertanto, il calcio (levo)folinato non deve essere mescolato nella stessa iniezione o infusione del 5-fluorouracile e, se i due medicinali

vengono somministrati in sequenza attraverso la stessa linea infusoriale, si raccomanda di lavare la linea con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%).

Si ricorda, inoltre, che in pazienti di età superiori a 28 giorni anche l'antibatterico ceftriaxone non deve essere somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio attraverso la stessa linea di infusione (es. attraverso un connettore a Y).

**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](http://www.vigifarmaco.it).

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

## La lista 2018 dei farmaci da evitare secondo la Rivista Prescrire.



Per facilitare la scelta di cure di qualità e per evitare danni sproporzionati ai pazienti, la rivista Prescrire ha pubblicato, per il sesto anno consecutivo, l'aggiornamento annuale dei farmaci da evitare in nome di una terapia farmacologica sicura.

Le valutazioni di Prescrire sul rapporto tra i rischi e i benefici dei farmaci in determinate situazioni sono basate su una rigorosa procedura che include una ricerca bibliografica sistematica e riproducibile, l'identificazione dei risultati rilevanti per il paziente, la definizione dei dati di supporto in base alla forza delle prove scientifiche, il confronto con i trattamenti standard e un'analisi degli effetti avversi noti e potenziali.

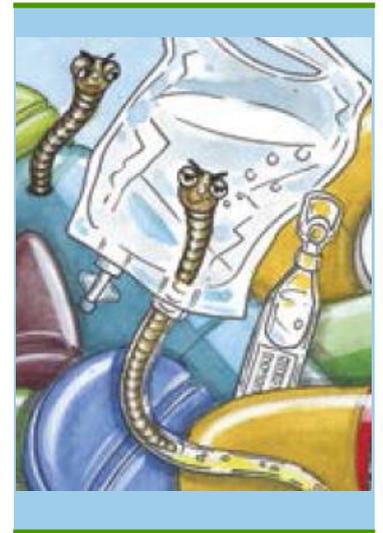
Questa revisione annuale dei farmaci da evitare per una terapia farmacologica sicura copre tutti i farmaci esaminati da Prescrire tra il 2010 e il 2017 che sono autorizzati nell'Unione europea o in Francia. Sono stati identificati 90 farmaci che presentano più rischi che benefici in tutte le indicazioni per cui sono stati autorizzati.

Nella maggior parte dei casi, quando la terapia farmacologica è veramente

necessaria, sono disponibili altri farmaci con un migliore rapporto rischio-beneficio.

Anche in situazioni gravi, quando non esiste un trattamento efficace, non vi è alcuna giustificazione per prescrivere un farmaco senza provata efficacia che provoca gravi effetti avversi. A volte è accettabile testare questi farmaci negli studi clinici, ma i pazienti devono essere informati sia dell'incertezza sul loro rapporto rischio-beneficio sia degli obiettivi del trial.

Tra i farmaci da evitare: dronedarone, meno efficace di amiodarone e gravato da altrettanti effetti avversi gravi (polmonari, epatici e cardiaci); ivabradina, senza vantaggi rispetto ai  $\beta$ -bloccanti ma con maggiore tossicità (infarto del miocardio e bradicardia severa); olmesartan, a causa della possibilità di enteropatia simil-celiaca; le gliptine (inibitori dell'enzima DPP<sub>4</sub>) a causa del profilo di rischio sfavorevole - rispetto a metformina e sulfaniluree - che include gravi reazioni di ipersensibilità come anafilassi e sindrome di Stevens-Johnson, infezioni del tratto urinario e del tratto respiratorio superiore, pancreatite, pemfigoide bolloso e ostruzione intestinale.



**Prescrire**  
LA REVUE

L'articolo è disponibile in lingua inglese al seguente link:

<http://english.prescrire.org/en/AA26644A665789B5BD5C3814F73AE19D/Download.aspx>

## Paracetamolo: il "re dei farmaci OTC" spesso abusato.



Il paracetamolo è un principio attivo presente in centinaia di farmaci da banco (OTC) e da prescrizione (Rx) indicato per il dolore e la febbre, nonché in molti prodotti OTC contenenti miscele di principi attivi indicati per i sintomi associati a raffreddore, influenza, allergie e insonnia.

È considerato sicuro quando somministrato secondo le indicazioni, ma, in caso di sovradosaggio, è stato associato a danno epatico ed ha causato numerose chiamate ai centri antiveneno, accessi al pronto soccorso e ospedalizzazioni. L'attuale dose massima giornaliera raccomandata di paracetamolo negli adulti è 4 g.

Già nel 2016, l'Agenzia nazionale per la tutela della salute pubblica canadese aveva disposto che sulle confezioni venisse impressa in bella evidenza un'etichetta rossa con l'indicazione «contiene acetaminofene»; le scatolette, inoltre, dovevano riportare l'avvertenza di "non superare mai i dosaggi raccomandati", ossia quattro grammi al dì fino a un massimo di cinque giorni in caso di dolore o 3 in caso di febbre (nell'adulto), durante i quali non vanno consumati più di due bicchieri d'alcol ogni 24 ore.

A mettere in luce il rischio di abuso, in particolare per ridurre i sintomi influenzali, è ora uno studio pubblicato sul British Journal of Clinical Pharmacology, che ha coinvolto 14.481 americani adulti. Il 6,3% (IC 95%: 5,9-6,7) ha superato la dose soglia di 4 g almeno un giorno e l'1,2% (IC 95%: 1,0-1,4) ha superato la dose di 8 g. Durante la stagione influenzale c'è una probabilità maggiore di superare le dosi raccomandate a causa dell'uso di farmaci OTC contenenti associazione di principi attivi, tra cui il paracetamolo.

Approfondimento: Br J Clin Pharmacol. 2018 Mar 7. doi: 10.1111/bcp.13551.

## Aristolochia: pianta nefrotossica ancora consigliata e disponibile sul web.



Il genere Aristolochia della famiglia delle Aristolochiaceae comprende numerosissime specie (oltre 350) erbacee o arbustive, alcune delle quali sono inserite nella farmacopea popolare cinese; in particolare Aristolochia fangchi, della quale si usa la radice essiccata, viene chiamata Guang Fang Ji.

Risalgono al 1993 le prime segnalazioni di casi di IRC da nefropatia interstiziale a rapida evoluzione in giovani donne di Bruxelles sottoposte a regime dietetico in una nota clinica locale, dovute ad un tragico errore che ha causato la confusione tra Aristolochia fangchi e Stefania tetrandra (Han Fan Ji) per i nomi molto simili.

Nel 2001, la Food and Drug Administration (FDA) ha emesso avvisi importanti sui rischi associati ai prodotti a base di erbe contenenti acido aristolochico (grave insufficienza renale e cancro delle vie urinarie), prodotto classificato addirittura nella Categoria 1 dei "Cancerogeni per l'uomo" (Monografia 2012, IARC, WHO), e cioè tra le sostanze ad attività certa.

A distanza di quasi vent'anni una ricerca italiana ha dimostrato come siano ancora numerosi i siti web che consigliano tisane contenenti Aristolochia per l'artrite o altri sintomi (fibromi uterini, pancreatite e sindrome dell'ovaio policistico) e danno suggerimenti per raccogliere le piante. Tra questi non solo siti di e-commerce, nei quali è possibile procurarsi i prodotti, ma anche siti di cucina, gastronomia e medicina naturale o, addirittura, un sito per mamme (la più grande community delle mamme natural) che consiglia aristolochia per i "sintomi premenstruali non seguiti da mestruazioni".

Approfondimento: Intern Emerg Med. 2018 Mar 1. doi: 10.1007/s11739-018-1813-2.

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

## Rischio di interazione tra ritonavir e levotiroxina: AIFA informa.

L'Agenzia Italiana del Farmaco ha richiamato l'attenzione sulle nuove informazioni che saranno riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nel Foglio Illustrativo (FI) dei medicinali a base di ritonavir e di levotiroxina. La comunicazione di sicurezza fa seguito alla recente conclusione a livello Europeo di una procedura di valutazione del segnale di sicurezza relativo a tutti i medicinali autorizzati a livello europeo a base del principio attivo ritonavir riguardo alla possibile interazione con levotiroxina.

Il ritonavir, medicinale impiegato come booster nei regimi antivirali per il trattamento dell' HIV e dell'epatite C cronica, induce la glucuronidazione della levotiroxina; ne risulta, pertanto, una diminuita esposizione sistemica alla levotiroxina. Sebbene la glucuronidazione non sia la principale via di eliminazione della levotiroxina, bisogna considerare che gli effetti di induzione presentano una variabilità individuale molto ampia e questo aspetto riveste un ruolo importante per medicinali con stretto indice terapeutico, come la levotiroxina.

Sono stati segnalati casi post-marketing indicativi di una potenziale interazione tra medicinali contenenti ritonavir e levotiroxina.

L'ormone tireostimolante (TSH) deve essere monitorato in pazienti trattati con levotiroxina almeno durante il primo mese dall'inizio e/o dalla fine del trattamento a base di ritonavir.

I pazienti che assumono medicinali a base di ritonavir devono informare il medico o il farmacista se stanno assumendo, hanno recentemente assunto o potrebbero assumere medicinali contenenti levotiroxina.

In letteratura, sono stati riportati due casi di aumento dei livelli di TSH in pazienti trattati con levotiroxina dopo l'inizio di una terapia con ritonavir. In entrambi i pazienti i livelli di TSH non sono ritornati alla normalità nonostante l'aumento del dosaggio di levotiroxina. Un paziente aveva assunto ritonavir (600mgx2) in combinazione con saquinavir, mentre l'altro paziente aveva assunto ritonavir (dose

sconosciuta) in combinazione con lopinavir.

In realtà le possibili interazioni degli inibitori delle proteasi (IP) sono ampiamente conosciute; in particolare, tra tutti gli IP, il ritonavir è il composto che interagisce con il maggior numero di isoenzimi ed è potenzialmente responsabile del maggior numero di interazioni. Il ritonavir è il più potente inibitore dell'isoforma CYP3A4 ed inibisce moderatamente le isoforme 2D6, 2C9/10 e 2C19, mentre induce l'isoforma CYP1A2.

La contemporanea assunzione degli IP con alcune sostanze d'abuso può essere causa di reazioni gravi e talora fatali: ad esempio, il



ritonavir è in grado di aumentare in modo significativo le concentrazioni seriche di MDMA (ecstasy).

È, inoltre, di fondamentale importanza che gli operatori sanitari conoscano le possibili interazioni tra la terapia antiretrovirale ed il trattamento sostitutivo con metadone al fine di evitare la comparsa di sintomi di astinenza dovuti alla riduzione dell'efficacia del metadone, sintomi che possono indurre i pazienti in trattamento sostitutivo ad interrompere la cura per l'infezione da HIV.

### ASL VC

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

### Telefono:

+39 0161 593120

### Fax:

+39 0161 593501

### Posta elettronica:

farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

### Responsabile Farmacovigilanza:

dott. Roberto Corgnati

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

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

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

*In modo particolare, si richiede la segnalazione di:*

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

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