



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 2, No. 5, Giugno 2018



Vaccini: AIFA pubblica il rapporto sulle reazioni avverse 2017.

Il Rapporto Vaccini 2017 descrive le attività di vaccinovigilanza condotte in Italia nell'anno in esame dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA); lo scopo principale del documento è riportare i risultati complessivi della sorveglianza postmarketing dei vaccini e delle analisi condotte nell'ambito del monitoraggio continuo della loro sicurezza nel periodo di interesse, nonché fornire un'importante informazione di ritorno ai segnalatori e, più in generale, a tutti gli operatori sanitari che operano nel campo dei vaccini.

Le segnalazioni per vaccini (6.696) rappresentano il 16% delle segnalazioni totali per farmaci e vaccini inserite nel 2017 e provengono principalmente da personale sanitario non medico (57%). Seguono le segnalazioni dei medici (21,4%) e dei cittadini/pazienti (13,2%).

La maggior parte delle reazioni segnalate nel 2017 sono state definite non gravi (circa l'80%). Le segnalazioni di sospette reazioni avverse considerate gravi sono più rare, più frequentemente a carattere transitorio, con risoluzione completa dell'evento segnalato e non correlabili alla vaccinazione imputata sulla base dei criteri standardizzati di valutazione del nesso di causalità.

Rispetto al precedente anno si è registrato un modesto incremento nelle segnalazioni, passando da 7,9 per 100.000 abitanti nel 2016 a 11,1 nel 2017, non necessariamente attribuibile ad un aumento del numero di vaccinati e non correlato ad un aumento dei rischi legati alle vaccinazioni. L'anno in esame, infatti, è stato caratterizzato dalla revisione della legislazione in materia di obbligatorietà vaccinale con la discussione parlamentare e successiva approvazione di un nuovo decreto del Ministero della Salute, poi convertito in legge (119/2017), che ha esteso l'obbligo da 4 a 10 vaccinazioni.

Secondo AIFA, due sono i fattori che possono aver contribuito all'incremento del tasso delle segnalazioni di sospetta reazione

In questo numero

Rapporto Vaccinovigilanza 2017.	1
Valsartan e impurezze: valutazione dei rischi.	1
Noradrenalina Aguetant: attenzione!	2
Dolutegravir e difetti del tubo neurale.	2
Contraccettivi intrauterini: perforazione uterina.	2
Depressione iatrogena anche con quelli comuni.	3
Antibiotici e rischio di calcolosi renali.	3
No alla benzocaina sotto i due anni.	3
Interazioni fumo di tabacco e farmaci.	4

avversa: l'attivazione di nuovi progetti di farmacovigilanza attiva rispetto all'anno precedente e l'accentuazione dell'attenzione mediatica e sociale sull'accettabilità delle vaccinazioni. È importante ricordare che l'aumento delle segnalazioni è auspicabile ed è indicativo di un miglioramento generale della performance del sistema di vaccinovigilanza e non corrisponde necessariamente a una maggiore pericolosità dei prodotti medicinali, vaccini compresi.

Le reazioni avverse più frequentemente descritte sono state: febbre, reazioni locali, reazioni cutanee generalizzate e iperipressia. Meno comuni sono risultate le reazioni avverse agitazione/irritabilità, condizioni allergiche, vomito, dolore, pianto e cefalea. Le condizioni allergiche e le reazioni cutanee generalizzate sono state meno frequenti per i vaccini obbligatori.

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.

Per le 10 segnalazioni con esito fatale, il nesso di causalità è risultato "non correlabile" (8) e indeterminato (2).

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapp_Vaccini_2017_o.pdf

Valsartan: dopo il ritiro, EMA valuta l'esposizione all'impurezza.

E' attualmente in corso la revisione da parte dell' Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) dei farmaci a base di valsartan, in relazione a un'impurezza riscontrata nella sostanza attiva prodotta da Zhejiang Huahai Pharmaceuticals.

L'impurezza – N-nitrosodimetilammina (NDMA) – è classificata come probabile cancerogeno per l'uomo, in base ai risultati di test di laboratorio, e potrebbe causare il cancro nell'uso a lungo termine.

Nelle ultime due settimane, le autorità sanitarie nazionali hanno richiamato i medicinali contenenti valsartan prodotti da Zhejiang

Huahai che non devono essere più disponibili nelle farmacie di tutta l'Unione Europea.

Anche se è necessaria un'ulteriore valutazione, non vi è un rischio immediato e i pazienti che assumono valsartan sono invitati a non interrompere i trattamenti; è ancora troppo presto per fornire informazioni sul rischio a lungo termine che NDMA potrebbe avere comportato per i pazienti.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Valsartan-17.07.2018.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.



Noradrenalina tartrato Aguettant: attenti alla concentrazione.

Questo prodotto è diverso dai prodotti esistenti contenenti Noradrenalina tartrato sia per la concentrazione sia nella forma farmaceutica (soluzione per infusione vs. concentrato per soluzione per infusione) e dunque anche nella confezione. Si tratta, infatti, di una "soluzione già pronta per l'uso", rispetto agli altri prodotti già in commercio che sono "concentrati per soluzione per infusione" e per i quali è invece necessaria la diluizione prima dell'uso.

Esiste un potenziale rischio di errore medico se non si tiene conto delle concentrazioni espresse in noradrenalina tartrato, così come indicato.

L'impiego di Noradrenalina tartrato Aguettant 0,5 mg/ml, in flaconcino da 50 ml, è indicato negli adulti con peso corporeo superiore a 50 kg per il trattamento in corso di emergenze ipotensive con esigenze di intensificazione della dose di noradrenalina.

La soluzione per infusione di Noradrenalina tartrato Aguettant 0,5 mg/ml non deve essere utilizzata per iniziare il trattamento vasopressorio. Il suo impiego è indicato nei pazienti per i quali la terapia a base di noradrenalina sia già stata stabilita e la cui esigenza di potenziamento della dose sia stata clinicamente confermata, consentendo quindi l'inizio del trattamento con Noradrenalina tartrato 0,5 mg/ml (0,25 mg/ml di noradrenalina base) a una velocità di flusso di 2 ml/h.

Questo nuovo prodotto **NON RICHIEDE DILUIZIONE** e ha una **CONCENTRAZIONE MOLTO PIÙ ELEVATA** rispetto alla noradrenalina in fiale, attualmente autorizzata, dopo l'abituale



Noradrenalina tartrato Aguettant 0,5 mg/ml soluzione per infusione, a differenza degli altri farmaci a base di norepinefrina in commercio,

È PRONTA ALL'USO.

LA SOLUZIONE NON DEVE ESSERE DILUITA PRIMA DELL'USO.

Il flaconcino da 50ml contiene 25 mg di noradrenalina tartrato.

diluizione.

A tal proposito, il Riassunto delle Caratteristiche del prodotto contiene una specifica tabella delle infusioni, diversa da quella attualmente adottata per le fiale di noradrenalina.

La pressione sanguigna del paziente deve essere monitorata attentamente per tutta la durata della terapia, e deve essere preferibilmente controllata mediante monitoraggio della pressione arteriosa.

La soluzione pronta all'uso deve essere infusa a velocità controllata usando una pompa a siringa temporizzata, ed è indicata esclusivamente per l'infusione attraverso un catetere venoso centrale.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/DHPC_NORADRENALINA_15_06.2018.pdf



Dolutegravir e difetti del tubo neurale.

In uno studio di sorveglianza attualmente in corso sugli esiti alla nascita (studio Tsepamo), condotto in Botswana, sono stati segnalati 4 casi di difetti del tubo neurale (neural tube defects - NTD) su 426 bambini nati da donne che, al momento del concepimento, erano in trattamento con dolutegravir come parte della terapia antiretrovirale di combinazione. Ciò rappresenta un'incidenza di circa lo 0,9% rispetto ad un'incidenza attesa di circa lo 0,1% nei bambini nati da donne che assumevano altri medicinali antiretrovirali al momento del concepimento.

Mentre è in corso la valutazione di questo segnale di sicurezza, si raccomandano le seguenti misure:

- nelle donne potenzialmente fertili (women of child bearing potential - WOCBP) deve essere eseguito un test di gravidanza e deve essere esclusa la gravidanza prima di iniziare il trattamento;
- le WOCBP che stanno assumendo dolutegravir devono usare un metodo contraccettivo efficace durante tutto il trattamento;
- alle WOCBP che stanno attivamente cercando di restare incinte, si raccomanda di evitare l'uso di dolutegravir;
- nel caso in cui una donna rimanga incinta mentre assume dolutegravir e la gravidanza sia confermata nel primo trimestre, si raccomanda di passare ad un trattamento alternativo, a meno che non sia disponibile un'opzione terapeutica adeguata.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Dolutegravir_DHC_P_ITA_07.06.2018.pdf



Contraccettivi intrauterini e perforazione uterina.

Lo studio EURAS-IUD ha dimostrato che: la percentuale di perforazione intrauterina osservata con gli IUC è stata bassa e si è verificata circa in 1 caso su 1.000 inserimenti; i fattori di rischio più importanti di perforazione sono stati l'allattamento al seno al momento dell'inserimento e l'inserimento del dispositivo nelle 36 settimane successive al parto, indipendentemente dal tipo di IUC inserito; la IUC ha un'elevata efficacia contraccettiva (i benefici superano i rischi per la maggior parte delle donne, anche quelle che stanno allattando o che hanno partorito di recente).

Prima di inserire lo IUC, è necessario informare le pazienti sul rischio di perforazione uterina e sugli eventuali sintomi da non trascurare:

- intenso dolore pelvico dopo l'inserimento (di intensità maggiore dei crampi mestruali);
- incapacità di verificare la presenza di fili;
- dolore o crescente sanguinamento dopo l'inserimento, che continua per più di qualche settimana;
- improvvisi cambiamenti delle caratteristiche delle mestruazioni;
- dolore durante i rapporti sessuali.

Bisogna spiegare alle pazienti come deve essere effettuato il controllo dei fili e che se non si riesce a verificarne la presenza, specialmente in caso di forte dolore, è necessario sottoporsi ad un check-up.

Una parziale perforazione può essersi verificata, però, anche se i fili sono ancora visibili.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII_Benilexa_20.06.2018.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!

Depressione iatrogena: attenti ai farmaci più comuni.

Secondo uno studio pubblicato su JAMA, l'uso di farmaci soggetti a prescrizione che hanno come potenziale effetto avverso la depressione è piuttosto comune, e l'assunzione contemporanea di più medicinali di tale tipo è associata a una maggiore probabilità di depressione concomitante.

Lo studio, il primo ad aver dimostrato questa relazione pericolosa tra farmaci di comune impiego e rischio suicidario, ha analizzato in maniera retrospettiva le prescrizioni rilasciate a oltre 26 mila adulti americani tra il 2005 e il 2014, dati raccolti all'interno della National Health and Nutrition Examination Survey, escludendo gli utilizzatori di antidepressivi, e poi tra gli adulti trattati con antidepressivi e con ipertensione.

Sono oltre 200 i farmaci comunemente prescritti per varie condizioni – dalle pillole anticoncezionali ad alcuni farmaci antipertensivi o per condizioni cardiologiche, inibitori di pompa protonica, antiacidi, antidolorifici – che nel foglietto illustrativo hanno chiaramente indicato il potenziale rischio di depressione, o addirittura di suicidio, associato al loro impiego.

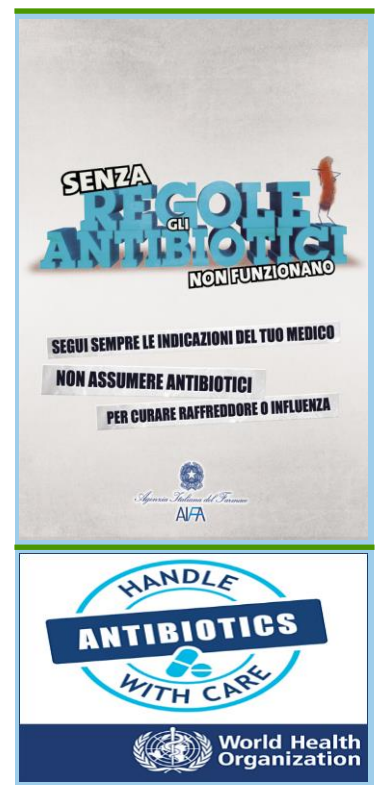
Approfondimento: JAMA. 2018;319(22):2289-2298. doi:10.1001/jama.2018.6741.

In totale sono stati inclusi 26.192 adulti (età media 46,2 anni, donne 51,1%) e il 7,6% di essi ha riferito depressione.

La prevalenza stimata dell'uso di farmaci che possono indurre depressione come effetto avverso è aumentata dal 35,0% degli anni 2005-2006 al 38,4% del 2013-2014. Il 6,9% dei partecipanti ha riferito l'uso concomitante di tre o più farmaci che elencavano la depressione come effetto avverso potenziale nel 2005-2006 e il 9,5% lo ha fatto nel 2013-2014.

Il numero di farmaci potenzialmente in grado di causare depressione è stato associato ad un aumento della prevalenza della depressione concomitante, risultata del 15,3% per coloro che segnalavano l'uso di tre o più farmaci con depressione come possibile effetto avverso rispetto al 4,7% per quelli che non usavano tali medicinali (6,9% per chi ne usava 2 e 9,5% per chi ne usava 3).

L'associazione, magari anche inconsapevole, di più farmaci può portare a sintomi di depressione; medici e pazienti devono quindi essere consapevoli di questo rischio, anche perché molti di questi farmaci sono disponibili come medicinali OTC.



Antibiotici: rischio di calcolosi renale.



Bambini e adulti che assumono cinque tipi di antibiotici comunemente prescritti avrebbero una maggiore probabilità di soffrire di calcoli renali; a evidenziarlo è stata una ricerca pubblicata sul Journal of the American Society of Nephrology.

Lo studio, che si proponeva di valutare il rischio di nefrolitiasi in pazienti sottoposti a terapia antibiotica, ha preso in esame i dati del registro THIN (The Health Improvement Network) dal 1994 al 2015, che comprende pazienti rappresentativi della popolazione del Regno Unito per età, sesso, condizioni mediche e tassi di mortalità.

Esposizione primaria è stata considerata l'assunzione di un antibiotico prescritto ambulatorialmente 3-12 mesi prima dell'evento (nefrolitiasi). Gli antibiotici osservati sono stati: cefalosporine, fluorochinoloni, lincosamidi, macrolidi, metronidazolo, nitrofurantoina/metenammina, penicilline, penicilline ad ampio spettro, sulfamidici, tetracicline e antimicobatterici.

Le indicazioni più frequenti per le prescrizioni dei farmaci erano le infezioni respiratorie, la tosse, le tonsilliti e le infezioni urinarie. I sulfamidici (adjusted odds ratio 2,33), le cefalosporine (aOR 1,67), i fluorochinoloni (aOR 1,67), la nitrofurantoina/metenammina (aOR 1,70) e le penicilline ad ampio spettro (aOR 1,27) sono stati associati ad un rischio aumentato di nefrolitiasi.

Il rischio è risultato elevato per tutte le fasce di età, in particolar modo per i più giovani ($P < 0.001$), e nelle esposizioni recenti (3-6 mesi).

Ancorché ci possano essere fattori confondenti, si tratta dell'ennesima prova che depone per un uso appropriato di questa importante risorsa terapeutica.

Approfondimento: J Am Soc Nephrol. 2018 Jun;29(6):1731-1740.

No alla benzocaina sotto i due anni.



La Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha emesso un avviso per i consumatori affinché smettano di utilizzare medicinali da banco contenenti benzocaina, inclusi quelli usati per trattare il dolore della dentizione, in lattanti e bambini sotto i due anni di età.

Tali farmaci causano infatti un aumento del rischio di metemoglobinemia, patologia che può portare alla morte, riducendo notevolmente la quantità di ossigeno trasportato attraverso il sangue. L'agenzia, dopo attento monitoraggio del rischio, ha stimato che ci siano stati più di 400 casi di metemoglobinemia segnalati o pubblicati in letteratura dal 1971.

Segni e sintomi della malattia possono comparire da pochi minuti a due ore dopo l'uso e possono manifestarsi dopo un primo utilizzo o dopo esposizioni multiple, e includono colorito pallido, grigiastro o bluastro di pelle, labbra e unghie, mancanza di respiro, affaticamento, mal di testa, vertigini e battito cardiaco accelerato. I pazienti con malattie cardiache, o problemi respiratori come asma, bronchite o enfisema, e gli anziani sono a rischio maggiore di sviluppare la patologia.

L'agenzia auspica che le aziende smettano di vendere i prodotti per il trattamento del dolore della dentizione in neonati e bambini di età inferiore ai due anni. La benzocaina è usata anche in prodotti per il trattamento di mal di gola, ulcere e altre irritazioni orali.

In Italia, mentre il prodotto usato per trattare il dolore della dentizione è in fase di esaurimento scorte, la benzocaina è contenuta in uno spray indicato per la terapia topica delle stomatiti batteriche e in alcuni topici per il trattamento delle scottature.

Approfondimento: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608265.htm>.

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

Fumo di tabacco e farmaci: un'area poco esplorata.

Il fumo di tabacco contiene più di 4.000 sostanze. Molte di queste sono cancerogene, nocive in acuto e in cronico, potenziali fattori di rischio per numerose patologie correlate. Il fumatore deve essere consapevole che l'esposizione a questo miscuglio di sostanze non solo espone al rischio di patologie, ma può anche alterare l'effetto terapeutico dei farmaci; il fumo di tabacco può modificare l'efficacia e la tollerabilità di numerosi farmaci, agendo sulle loro caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche.

Numerose sono le interazioni tra farmaci e fumo dal punto di vista farmacocinetico, a causa degli effetti di quest'ultimo sull'attività degli isoenzimi metabolici del citocromo P450. La famiglia del citocromo P450 (CYP) consiste di numerosi isoenzimi localizzati a livello epatico e in minor misura nell'apparato respiratorio, gastrointestinale, renale, cutaneo e nel sistema nervoso centrale. Circa 7 di questi isoenzimi metabolizzano la maggior parte dei farmaci. Le interazioni tra farmaci e sostanze sono riconducibili a due tipi di fenomeni enzimatici: inibizione e induzione (v. Farmacovigilanza Flash n° 2/2017).

L'effetto più caratterizzato del fumo è l'induzione dell'isoenzima CYP1A2. L'attività di CYP1A2 è marcatamente più alta nei fumatori forti che nei non fumatori. Questa induzione dipende dalla quantità di fumo inspirato e quindi dalla quantità delle sostanze inalate. La cessazione da fumo normalizza rapidamente l'attività di CYP1A2, situazione che si raggiunge in una settimana. L'induzione di CYP1A2 corrisponde a un aumentato metabolismo dei farmaci che sono metabolizzati da questo isoenzima. A questo livello, il farmaco che va incontro all'interazione più importante è l'antipsicotico clozapina. Bastano anche 7-12 sigarette al giorno per raggiungere la massima induzione e quindi la necessità di un aumento del 50% del dosaggio di clozapina per mantenerne le concentrazioni plasmatiche. Ne consegue che la cessazione improvvisa e non controllata del fumo in questi casi può portare ad un rapido reversal dell'induzione con possibile tossicità (i livelli plasmatici di clozapina possono

aumentare del 72%). Un comportamento simile si osserva anche per olanzapina.

Particolare attenzione va prestata anche per antidepressivi (es. fluvoxamina, dove dosaggi più alti potrebbero essere necessari nei fumatori), ansiolitici, triptani e warfarin. Quest'ultimo può andare incontro a un maggiore metabolismo e quindi ad una minore attività anticoagulante; una metanalisi ha mostrato come il dosaggio di warfarin dovrebbe essere aumentato del 12% in chi fuma rispetto a quello usato nei non fumatori.

Un'altra classe d'isoenzimi su cui agisce il fumo di tabacco è



CYP2B6. Alcuni farmaci cardiovascolari come il clopidogrel e il nuovo antiaggregante della stessa classe prasugrel sono convertiti in metaboliti attivi in particolare da CYP1A2 e CYP2B6.

La lista di interazioni farmacologiche mediata dal fumo di sigaretta a livello del citocromo P è lunga: betabloccanti, calcioantagonisti, furosemide, teofillina, cortisonici per via inalatoria, contraccettivi.

Si pensi che l'interazione avviene anche con la caffeina, con l'effetto di dover quadruplicare il numero di caffè giornalieri!

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!