



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 4, No. 7, Settembre 2020.



Mezzi di contrasto e rischio di reazioni di ipersensibilità.

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

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

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

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

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

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

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

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

In questo numero

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

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

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

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

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

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

Comunicazione di sicurezza AIFA:

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

COMUNICAZIONE AIFA SULLA SOMMINISTRAZIONE DEI GAS MEDICINALI.

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

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

COMUNICAZIONE EMA SU ULIPRISTAL ACETATO.

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

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

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



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

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

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

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

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

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



Diosmectite nella diarrea acuta controindicata sotto i 2 anni.

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

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

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

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

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

Nota Informativa Importante:

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

Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.

Invia una segnalazione di reazione avversa

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

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

The RECOVERY Trial: Dexamethasone for COVID-19?

RECOVERY

Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy



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

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

Comunicazione EMA:

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



Yondelis®: nulla di nuovo dopo la revisione.

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

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

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

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

Comunicazione EMA:

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

Approfondimento:

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

Bifosfonati e frattura atipica di femore.



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

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

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

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

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

Approfondimento:

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

Approfondimento:

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

ASL VC

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

Telefono:

+39 0161 593120

Fax:

+39 0161 593501

Posta elettronica:

farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:

dott. Roberto Corgnati

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

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

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

In modo particolare, si richiede la segnalazione di:

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

Edizione redatta da: Roberto Corgnati, Damiana Mazzei

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