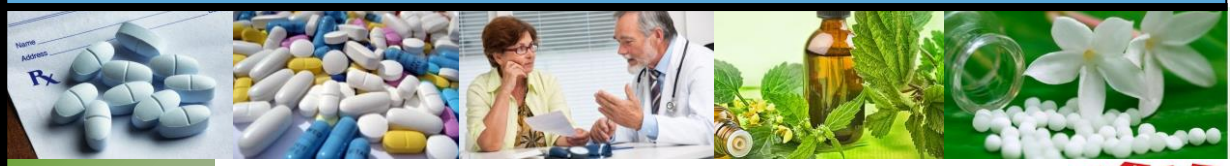
ASL VC

NEW

FARMACOVIGILANZA FLASH

Vol. 6, No. 1, Gennaio 2023.



Pubblicato 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 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 chiavi; 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 .

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

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 .

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

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] ≥ 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 .

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.

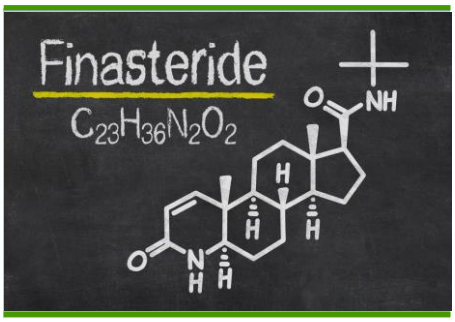
Disturbi che possono avere un importante impatto sulla vita sociale e personale.

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 verifichino 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 verifichino.

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 verifichino.

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 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!