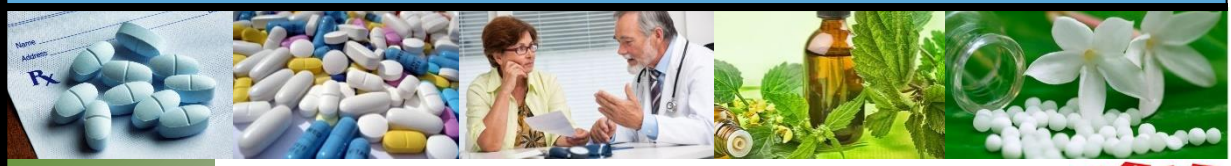
ASL VC

NEW

# FARMACOVIGILANZA FLASH

Vol. 6, No. 2, Febbraio 2023.



## Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini anti-COVID-19.

L'Agenzia Italiana del Farmaco ha pubblicato il quattordicesimo Rapporto sulla sorveglianza dei vaccini anti-COVID-19.

I dati raccolti e analizzati riguardano le segnalazioni di sospetta reazione avversa registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nei due anni di campagna vaccinale, dal 27 dicembre 2020 al 26 dicembre 2022, per i cinque vaccini in uso.

Nel periodo considerato sono pervenute 140.595 segnalazioni su un totale di 144.354.770 dosi somministrate (tasso di segnalazione di 97 ogni 100.000 dosi), di cui l'81,3% (n. 114.290) riferite a eventi non gravi, come dolore in sede di iniezione, febbre, astenia/stanchezza, dolori muscolari, e in misura minore come gravi (18,7%), con un tasso di 18 eventi gravi ogni 100.000 dosi somministrate.

I dati contenuti in quest'ultimo report sono sostanzialmente in linea con quelli del precedente rapporto, pubblicato lo scorso novembre.

Nei due anni di campagna vaccinale Comirnaty® è stato il vaccino più utilizzato in Italia (66,7%), seguito da Spikevax® (23,8%), Vaxzevria® (8,4%), Jcovden® (1,1%) e Nuvaxovid® (0,03%).

Le segnalazioni per tipologia di vaccino sono così distribuite: Comirnaty® 66,2%, Vaxzevria® 17,3%, Spikevax® 15,1%, Jcovden® 1,3%, Nuvaxovid® 0,1%.

Per tutti i vaccini gli eventi avversi più segnalati, perlopiù non gravi e già risolti al momento della segnalazione, sono febbre, cefalea, dolori muscolari/articolari, brividi, disturbi gastro-intestinali, reazioni vaso-vagali, stanchezza, reazione locale o dolore in sede di iniezione.

Le reazioni avverse gravi correlabili sono rare e nella maggior parte dei casi caratterizzate da sintomatologia simil-influenzale; gli eventi avversi di speciale interesse sono molto rari e il tasso di segnalazione è ormai stabile nel tempo.

Non sono stati riscontrati nuovi decessi correlabili alla vaccinazione; gli ultimi rilevati sono stati segnalati nel rapporto pubblicato nel mese di luglio 2022.

In termini assoluti e indipendentemente dal vaccino e dalla dose somministrata, il 70% dei casi (n. 97.318 schede di segnalazione di eventi avversi) riguarda le donne, mentre il 30% (42.376) riguarda gli uomini. Tali dati possono spiegarsi, secondo AIFA, con la maggiore attitudine da parte delle donne alla segnalazione delle sospette reazioni avverse in relazione ai diversi fattori biologici e attitudinali.

Dall'andamento e dall'analisi delle reazioni avverse segnalate dopo vaccini bivalenti aggiornati per le varianti Omicron non sono emerse al momento specifiche problematiche di sicurezza.

AIFA – 14° Rapporto Vaccini Covid-19

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_sorveglianza_vaccini_COVID-19_14.pdf .

In questo numero.


| | |
|---|---|
| Sorveglianza sui vaccini anti-COVID19. | 1 |
| Biotina: interferenza sugli esami di laboratorio. | 1 |
| Inibitori della Janus chinasi: gravi effetti collaterali. | 2 |
| Zolgensma®: casi fatali di insufficienza epatica. | 2 |
| Adakveo® non è superiore al placebo. | 2 |
| PRAC: revisione della pseudoefedrina. | 3 |
| Il deprescribing per ridurre le ADR. | 3 |
| TOS e rischio di depressione. | 3 |
| Cascate prescrittive: individuarle e prevenirle. | 4 |


## Interferenza della biotina con gli esami di laboratorio sulla funzionalità tiroidea.

La biotina può interferire con gli immunodosaggi tiroidei basati sull'interazione biotina/streptavidina.

Queste metodiche sono comunemente utilizzate nella pratica clinica per la misurazione della funzionalità tiroidea e per il monitoraggio terapeutico dei farmaci a base di levotiroxina.

A seconda della tipologia di indagine, i risultati possono essere falsamente aumentati o falsamente ridotti. A dosi più elevate di biotina, aumenta il rischio di interferenza. Ciò può comportare una gestione inappropriata del paziente o una diagnosi errata.

Se i risultati delle indagini di laboratorio per la funzionalità tiroidea non corrispondono alla presentazione clinica e/o ad altre indagini, deve essere presa in considerazione la possibilità di interferenza con la biotina.

È necessario domandare regolarmente ai pazienti informazioni sull'uso di biotina prima di prescrivere indagini di laboratorio per la funzionalità tiroidea. Se un paziente sta assumendo biotina, informare il personale di laboratorio prima di prescrivere l'esame, poiché potrebbero essere disponibili metodi alternativi non sensibili a interferenze con biotina.

I pazienti devono essere avvisati di consultare il proprio medico e/o il personale di laboratorio se stanno assumendo o hanno recentemente assunto biotina; multivitaminici o integratori per capelli, pelle e unghie, potrebbero contenere biotina.

Accertare se è stata assunta biotina è particolarmente importante in situazioni che richiedono una titolazione più precisa del dosaggio di levotiroxina, come nelle donne in gravidanza, nei bambini, negli anziani e nei pazienti monitorati per carcinoma tiroideo residuo o recidivante.

AIFA – Nota Informativa Importante

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.03.01_NII_levotiroxina.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.*

# Farmaci inibitori della Janus chinasi: gravi effetti collaterali.

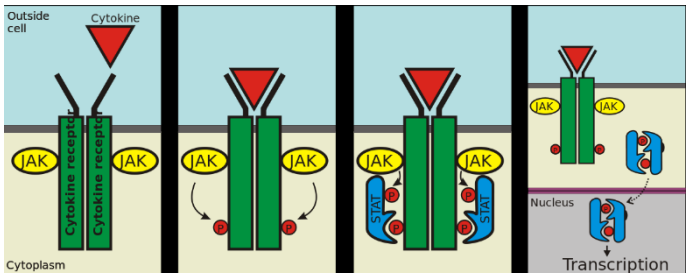
Una revisione dell'EMA ha rilevato che, rispetto agli inibitori del TNF-alfa, gli inibitori della Janus chinasi (JAK) usati per trattare i disturbi infiammatori cronici (artrite reumatoide, artrite psoriasica, artrite idiopatica giovanile, spondiloartrite assiale, colite ulcerosa, dermatite atopica e alopecia areata) sono legati a un rischio più elevato di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), tromboembolia venosa (TEV), tumori maligni, infezioni gravi e mortalità per tutte le cause.

La revisione ha incluso i risultati finali di uno studio clinico in aperto (studio ORAL Surveillance) dell'inibitore Xeljanz® in pazienti con artrite reumatoide e fattori di rischio cardiovascolare che hanno riscontrato un rischio più elevato di questi eventi con tofacitinib rispetto a TNF- inibitori alfa.

I risultati preliminari di uno studio osservazionale (B023) che ha coinvolto un altro inibitore JAK, Olumiant®, suggeriscono anche un aumento del rischio di MACE e TEV nei pazienti con artrite reumatoide trattati con baricitinib rispetto a quelli trattati con inibitori del TNF-alfa.

L'EMA ha concluso che i rischi identificati si applicano a tutti gli inibitori JAK approvati per il trattamento dei disturbi infiammatori cronici: Cibinqo® (abrocitinib), Jyseleca® (filgotinib), Olumiant® (baricitinib), Rinvoq® (upadacitinib) e Xeljanz® (tofacitinib).

Questi medicinali devono essere usati nei seguenti pazienti solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate: persone di età pari o superiore a 65 anni, fumatori attuali o passati di lunga data,




pazienti con una storia di malattia cardiovascolare aterosclerotica o altri fattori di rischio cardiovascolare, o quelli con altri fattori di rischio di malignità. Si raccomanda inoltre un uso prudente nei pazienti con fattori di rischio noti per TEV diversi da quelli sopra elencati.

Se sono necessari inibitori JAK in pazienti con questi fattori di rischio, può essere raccomandata una dose inferiore, a seconda del medicinale, dell'indicazione e del fattore di rischio specifico.

Gli operatori sanitari devono discutere i rischi associati agli inibitori JAK con i loro pazienti.

Si raccomanda gli operatori sanitari di eseguire esami periodici della pelle dei loro pazienti per verificare la presenza di cancro della pelle, in particolare per i pazienti a rischio di cancro della pelle.

Comunicazione EMA:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804926/2023.01.27_com-EMA_inibitori_Janus_chinasi_IT.pdf

# Zolgensma®: casi fatali di insufficienza epatica.

Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) è indicato per il trattamento della atrofia muscolare spinale (SMA).

L'epatotossicità segnalata con onasemnogene abeparvovec si manifesta spesso come funzionalità epatica anomala, come aumento delle aminotransferasi (AST, ALT). Tuttavia, sono stati segnalati danno epatico acuto grave o insufficienza epatica acuta, anche con esito fatale.

Il meccanismo sottostante è probabilmente correlato a una risposta immunitaria innata e/o adattativa al vettore. Si raccomanda, pertanto, un regime profilattico con corticosteroidi e il monitoraggio della funzionalità epatica al basale e regolarmente per almeno 3 mesi dopo l'infusione del farmaco. Ciò include il monitoraggio settimanale per il primo mese e durante l'intero periodo di riduzione graduale dei corticosteroidi, seguito da un monitoraggio bisettimanale per un altro mese e, se clinicamente indicato, anche in altri momenti.

I pazienti che presentano segni o sintomi indicativi di disfunzione epatica devono essere prontamente valutati per danno epatico. Nel caso in cui i pazienti non rispondano adeguatamente ai corticosteroidi, consultare un gastroenterologo o un epatologo pediatrici.

Considerare un aggiustamento del regime di corticosteroidi, inclusa una durata più lunga e/o un aumento della dose o una riduzione più graduale per gestire l'epatotossicità.

I corticosteroidi non devono essere ridotti fino a quando i valori dei test di funzionalità epatica non rientrano nella norma.

AIFA - Nota Informativa Importante:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.02.16_NII_Zolgensma_IT.pdf .

# Adakveo®: nessuna superiorità rispetto al placebo.

Adakveo® (crizanlizumab) è indicato per la prevenzione delle crisi vaso-occlusive (vaso occlusive crises - VOC) ricorrenti nei pazienti con malattia a cellule falciformi di età uguale e superiore a 16 anni. Può essere somministrato come terapia aggiuntiva a idrossiurea/idrossicarbamide (HU/HC) o come monoterapia in pazienti per i quali il trattamento con HU/HC è inappropriato o inadeguato. Adakveo® è attualmente approvato per l'uso alla dose di 5,0 mg/kg.

I risultati preliminari dello studio di fase III CSEG101A2301 (STAND) non hanno mostrato differenze tra crizanlizumab e placebo nei tassi annualizzati di crisi vaso-occlusive che hanno portato a una visita medica nel primo anno successivo alla randomizzazione.

I risultati preliminari non suggeriscono nuovi problemi di sicurezza con crizanlizumab. Tuttavia, sono stati segnalati tassi più elevati di eventi avversi di grado ≥3 correlati al trattamento con crizanlizumab rispetto al placebo.

Un'ulteriore valutazione dei dati dello studio CSEG101A2301 e del loro potenziale impatto sul rapporto beneficio/rischio di crizanlizumab è attualmente in corso da parte Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).

Le conclusioni finali e le raccomandazioni saranno comunicate non appena la valutazione sarà completata.

Mentre questa valutazione è in corso, i medici devono valutare il beneficio e i rischi individuali di ogni paziente nel prendere decisioni terapeutiche riguardanti l'uso di crizanlizumab.

AIFA - Nota Informativa Importante:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.02.14_NII_ADAKVEO-crizanlizumab_IT.pdf .

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

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

# Il PRAC avvia la revisione dei medicinali contenenti pseudoefedrina.

Il comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) ha avviato una revisione dei medicinali contenenti pseudoefedrina a seguito del possibile rischio di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) e sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile (RCVS), condizioni che colpiscono i vasi sanguigni nel cervello

La pseudoefedrina viene assunta per via orale e viene utilizzata da sola o in combinazione con altri medicinali per trattare la congestione nasale (naso chiuso) derivante da raffreddore, influenza o allergia. Il farmaco agisce stimolando le terminazioni nervose a rilasciare la noradrenalina, che provoca la costrizione dei vasi sanguigni; ciò riduce la quantità di fluido rilasciato dai vasi, con conseguente minore gonfiore e minore produzione di muco nel naso.

PRES e RCVS possono comportare un ridotto afflusso di sangue (ischemia) al cervello e, in alcuni casi, possono causare complicazioni gravi e pericolose per la vita. I sintomi comuni associati a PRES e RCVS includono mal di testa, nausea e convulsioni.

La revisione fa seguito a nuovi dati provenienti da un piccolo numero di casi di PRES e RCVS in persone che usano medicinali contenenti pseudoefedrina che sono stati riportati nei database di farmacovigilanza e nella letteratura medica.

I medicinali contenenti pseudoefedrina presentano un rischio noto di eventi ischemici cardiovascolari e cerebrovascolari, inclusi ictus e infarto. Restrizioni e avvertenze per ridurre questi rischi sono già incluse nelle informazioni sul prodotto dei medicinali.

Considerando la gravità di PRES e RCVS, il profilo di sicurezza della pseudoefedrina e le indicazioni d'uso autorizzate, il PRAC esaminerà le prove disponibili e deciderà se le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali che la contengono debbano essere mantenute, modificate, sospese o ritirate in tutta l'UE.

I medicinali contenenti pseudoefedrina sono autorizzati da soli o in combinazione con medicinali per il trattamento dei sintomi del raffreddore e dell'influenza come mal di testa, febbre e dolore o rinite allergica nelle persone con congestione nasale.

Comunicazione EMA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804926/2023.02.10_com-EMA_pseudoefedrina_IT.pdf .

In relazione alla procedura europea di referral dei farmaci a base di pseudoefedrina, avviata da EMA, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) precisa che attualmente il rapporto beneficio/rischio di tali medicinali rimane positivo e non si ravvedono problematiche di sicurezza urgenti che implichino azioni restrittive immediate sull'uso di questa classe di medicinali.

Il profilo di sicurezza di tali farmaci sarà estesamente riesaminato sulla base dei dati epidemiologici, clinici e di farmacovigilanza disponibili. Come di consueto, l'Agenzia fornirà aggiornamenti sulla procedura in corso non appena si renderanno disponibili.

Si raccomanda l'uso di tali farmaci in aderenza alle raccomandazioni contenute nel Foglio Illustrativo e nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

# Ridurre il rischio di ADRs con il "deprescribing".

Il progressivo aumento dell'aspettativa di vita e i progressi della medicina hanno comportato una crescente prevalenza di malattie croniche e/o degenerative, che spesso coesistono nello stesso individuo. Ciò richiede, spesso, il ricorso a numerosi trattamenti farmacologici con il conseguente aumento del rischio di interazioni farmacologiche (farmaco-farmaco, farmaco-patologia, farmaco-cibo, farmaco-integratore, farmaco-fitoterapici), di cascata prescrittiva (farmaci prescritti per gli effetti collaterali di altri farmaci) e di insorgenza di reazioni avverse (ADRs) anche gravi.

A ciò si aggiunga che i cambiamenti fisiologici, tipici dell'età avanzata (riduzione della funzionalità d'organo in particolare renale, modificazioni della composizione corporea, riduzione delle proteine circolanti) possono causare l'alterazione della farmacocinetica e della farmacodinamica dei farmaci assunti.

In base a queste considerazioni, negli ultimi anni è nato il concetto di deprescribing, o deprescrizione farmacologica, basato sulla riduzione del numero di farmaci assunti, con la finalità di ottimizzare il bilancio rischi-benefici della terapia farmacologica.

Il deprescribing può essere identificato come il processo sistematico di identificazione e "discontinuazione" di farmaci o regimi farmacologici in circostanze in cui evidenti o potenziali effetti negativi superino i benefici correnti e/o potenziali, tenendo conto degli obiettivi di cura, del livello di autonomia, dell'aspettativa di vita, dei valori e preferenze del singolo paziente.

La deprescrizione è, quindi, un processo che va oltre la semplice valutazione delle patologie e trova la sua collocazione nell'ambito della "medicina personalizzata".

OsMed - L'uso dei farmaci nella popolazione anziana:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1577699/OsMed_Farmaci_anziani_13.10.2021.pdf .

# Terapia ormonale sostitutiva e rischio di depressione.

La somministrazione della terapia ormonale sostitutiva (TOS) per via sistemica (orale o transdermica) alle donne in menopausa si associa a un aumentato del rischio di depressione, contrariamente alla terapia ormonale locale intravaginale o intrauterina.

Lo suggerisce uno studio di coorte, pubblicato su Jama Network Open, condotto sui dati del registro nazionale danese relativo a 825.238 donne di 45 anni di età, seguite per una media di 11 anni, che ha valutato l'associazione tra la terapia ormonale sostitutiva e una successiva diagnosi di depressione.

Nel periodo di studio (gennaio 1995-dicembre 2017) complessivamente 189.821 donne (23,05%) hanno iniziato la terapia ormonale e 13.069 (1,6%) hanno ricevuto una diagnosi di depressione con un'incidenza di 17,3 casi per 10.000 anni-persona.

Solo la terapia ormonale sostitutiva sistemica si associava a un aumentato rischio di depressione (hazard ratio [HR] 1,50, limiti di confidenza al 95% [$IC_{95\%}$] da 1,24 a 1,81) specialmente l'anno successivo all'inizio del trattamento sia con estrogeni da soli (HR 2,03, $IC_{95\%}$ da 1,21 a 3,4) sia in combinazione con un progestinico (HR 2,01, $IC_{95\%}$ da 1,26 a 3,21).

Per contro, la terapia ormonale locale non si associava a depressione (HR 1,15, $IC_{95\%}$ da 0,70 a 1,87), e sembrava anzi avere un effetto protettivo rispetto alla depressione se iniziata dopo i 54 anni di età (HR 0,80, $IC_{95\%}$ da 0,70 a 0,91).

Le donne in menopausa trattate con la terapia ormonale sostitutiva per via sistemica devono essere consapevoli dell'aumentato rischio di depressione legato al farmaco.

Wium-Andersen M., et al. JAMA Netw Open 2022; DOI:10.1001/jamanetworkopen.2022.39491.

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

# Cascate prescrittive: individuarle, prevenirle e gestirle.

Una cascata prescrittiva inizia quando viene prescritto un farmaco, si verifica una reazione avversa, che viene interpretata erroneamente come una nuova condizione medica, e un nuovo farmaco viene prescritto, per trattare l'evento avverso indotto dal primo farmaco.

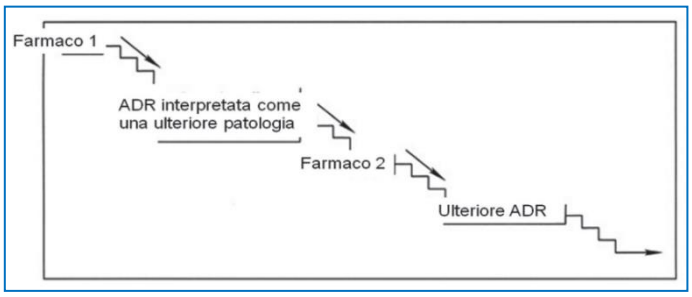
L'identificazione e l'interruzione delle cascate prescrittive è un fattore importante, un'opportunità perseguibile, ma sottovalutata, per migliorare la sicurezza della terapia farmacologica nelle persone anziane.

Negli ultimi decenni, in letteratura sono state descritte numerose cascate prescrittive, che coinvolgono tutte le classi di farmaci. Ad esempio, una cascata prescrittiva ben consolidata collega l'utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) a un nuovo inizio o all'intensificazione della terapia antipertensiva. Inoltre, FANS e antiipertensivi sono comunemente associati a eventi avversi, soprattutto negli anziani. Questa associazione sottolinea l'impatto e la portata di una cascata prescrittiva sulla salute della popolazione anziana.

Il concetto di cascata prescrittiva fa parte della problematica più complessa della politerapia e, come tale, aiuta a valutare un farmaco per la sua idoneità alla sospensione nell'ambito dei protocolli di deprescrizione (deprescribing). I medici e i pazienti sono incoraggiati a prestare la massima attenzione al fine di evitare cascate prescrittive.

Le cascate prescrittive si verificano più comunemente quando più terapie farmacologiche vengono utilizzate su base cronica, con un impatto sulla salute e benessere dei pazienti anziani. La cosa più preoccupante è quando un nuovo sintomo, identificato in una persona anziana, viene erroneamente attribuito a una nuova condizione medica anziché riconosciuto come evento avverso correlato al farmaco; tale errore si traduce nell'inizio di una nuova terapia farmacologica, non necessaria, che può comportare un nuovo evento avverso.

L'identificazione di una prescrizione sequenziale di farmaci che potrebbe rappresentare una cascata prescrittiva fornisce agli




operatori sanitari un punto di partenza essenziale da cui partire per un processo di riconciliazione farmacologica.

La conoscenza di una combinazione di terapia farmacologica come parte caratteristica di una cascata prescrittiva ben conosciuta può suggerire il punto di partenza da cui iniziare il processo di interruzione (deprescribing) della terapia farmacologica che potrebbe non essere necessaria o la riduzione della dose del farmaco in uso, per minimizzare il rischio di un evento avverso, che potrebbe avviare la cascata prescrittiva.

Di seguito alcuni esempi di cascata prescrittiva:

- antidepressivi triciclici, benzodiazepine --> *decadimento cognitivo* --> inibitori della colinesterasi;
- inibitori della colinesterasi --> *incontinenza urinaria* --> farmaci anticolinergici;
- inibitori della colinesterasi --> *anoressia* --> stimolanti dell'appetito;
- gabapentin --> *edema delle estremità* --> diuretici;
- diuretici, SGLT2-inibitori --> *incontinenza urinaria* --> farmaci per i sintomi della vescica iperattiva;
- litio --> *tremori* --> propranololo, farmaci antiparkinson;
- metoclopramide, antipsicotici --> *parkinsonismo* --> farmaci antiparkinson;
- beta bloccanti, antidepresssivi --> *disfunzione erettile* --> PDE5-inibitori.

Farrel B., et al. (2022) PLoS One 17(8): e0272418. doi: 10.1371/journal.pone.0272418

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!*