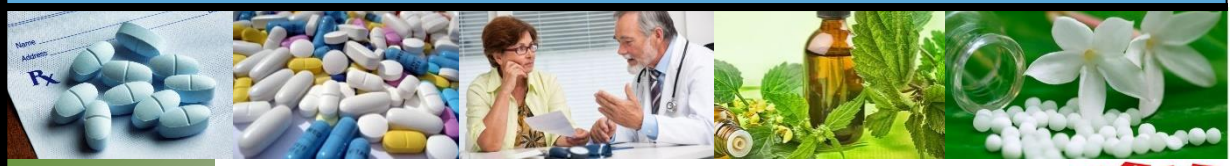
ASL VC

NEW

FARMACOVIGILANZA FLASH

Vol. 6, No. 8, Dicembre 2023.



Risk Management

In questo numero.

Antibiotico-resistenza: approccio "One Health". 2
Pseudoefedrina: effetti indesiderati gravi. 2
Atossisclerol®: richiamo ad un corretto utilizzo. 2
Disinfettanti con clorexidina: reazioni allergiche. 3
Rafforzata la sicurezza di isotretinoina. 3
Off-label: linee guida per la prescrizione. 3
Cefalosporine e rischio di neurotossicità. 4
Osteoporosi indotta da glucocorticoidi.

Antibiotico-resistenza: necessario un approccio "One health".

Gli antibiotici sono una delle più importanti scoperte per l'umanità, in quanto hanno permesso di curare malattie gravi e letali (come la tubercolosi, le polmoniti pneumococciche, le infezioni delle ferite chirurgiche, le infezioni delle vie urinarie), segnando una pietra miliare nella lotta alle malattie infettive e contribuendo a migliorare in modo significativo la salute della popolazione; ciò ha significato anche miglioramento della qualità della vita.

Da subito è comparso, però, il fenomeno dell'antibiotico-resistenza (ABR). I microbi hanno, infatti, la capacità di modificare il proprio corredo genetico per poter sopravvivere. Ciò significa che un determinato antibiotico, precedentemente efficace nei confronti di un batterio, può perdere nel tempo la capacità di uccidere quel microrganismo. Oggi, in Europa:

- 1/3 delle infezioni è causato da batteri resistenti agli antibiotici;
- il 75% delle infezioni da batteri resistenti agli antibiotici è rappresentato da infezioni correlate all'assistenza (ICA);
- l'impatto delle infezioni da batteri resistenti agli antibiotici è pari a quello di tubercolosi, influenza e HIV/AIDS messe insieme.

Il fenomeno dell'ABR deve essere considerato dal punto di vista sia della salute umana sia della salute e del benessere degli animali, irrevocabilmente e strettamente interconnesse, nonché della sicurezza degli alimenti e della salubrità dell'ambiente.

Infatti, a causa dell'ABR:
Uomo - È più difficile riuscire a curare le malattie infettive e aumenta il rischio di complicanze, fino ad arrivare ad esiti invalidanti o addirittura alla morte.
Animali - La stessa difficoltà di cura si ripercuote anche negli animali domestici e negli animali produttori di alimenti.
Ambiente - I residui di antibiotici nell'ambiente possono contaminare acqua, suolo e vegetazione. Questi residui continuano ad essere attivi e a svolgere la loro azione nei confronti dei batteri che comunemente lo popolano, contribuendo così a renderli resistenti.

È necessario, pertanto, un approccio "One Health", ovvero uno sforzo congiunto di più discipline professionali (medicina umana e veterinaria, settore agroalimentare, ambiente, ricerca e comunicazione, economia e altre) che operano, a livello locale, nazionale e globale, con uno scopo comune, che si può riassumere in tre obiettivi prioritari:

- prevenire e ridurre le infezioni, soprattutto quelle correlate all'assistenza sanitaria;
- promuovere e garantire un uso prudente degli antimicrobici;
- ridurre al minimo l'incidenza e la diffusione dell'ABR e i rischi per la salute umana e animale ad essa correlati.

Un uso eccessivo e/o non corretto di antibiotici, nel campo umano e veterinario, come anche in agricoltura, favorisce l'insorgenza e la

diffusione di ceppi batterici resistenti a questi farmaci; l'abuso di antibiotici durante la pandemia di COVID-19 potrebbe aver ulteriormente peggiorato la situazione.

Gli antibiotici non devono essere usati per prevenire o curare infezioni virali, in quanto inefficaci contro i virus, a meno che non siano presenti anche infezioni batteriche.

L'ABR è in aumento in molti Paesi, rendendo problematica la terapia di molte infezioni, ed è aggravata anche dalla mancanza di nuovi antibiotici in commercio o in fase di sperimentazione, che risultano efficaci nel trattamento di infezioni altrimenti incurabili. In Italia la resistenza agli antibiotici si mantiene tra le più elevate in Europa e risulta, nella maggior parte dei casi, al di sopra della media europea.

Le infezioni causate da microrganismi resistenti, non rispondendo al trattamento standard, comportano un prolungamento della malattia, l'insorgenza di possibili complicazioni e un maggiore rischio di morte. Riducendo l'efficacia del trattamento, inoltre, i pazienti rimangono contagiosi per un tempo più lungo, aumentando il rischio di diffondere microrganismi resistenti generando, quindi, possibili focolai epidemici. Le infezioni da batteri resistenti ai farmaci di prima linea devono essere trattate con terapie spesso più costose.

Una più lunga durata della malattia e del trattamento, spesso in ospedale, aumenta i costi dell'assistenza sanitaria, nonché l'onere economico sulle famiglie e le società.

FAQ Ministero della Salute:
https://www.salute.gov.it/portale/p5_1_2.jsp?id=219&lingua=italiano

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.

Pseudoefedrina: rischio di effetti indesiderati gravi.

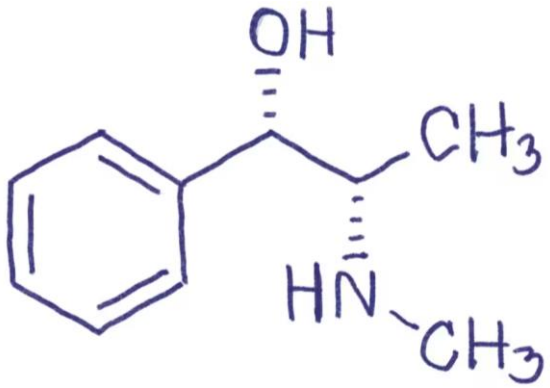
I medicinali contenenti pseudoefedrina sono autorizzati in diversi Stati membri dell'UE e sono utilizzati da soli o in combinazione con altri medicinali per trattare i sintomi del raffreddore e dell'influenza, come mal di testa, febbre e dolore, rinite allergica (infiammazione delle fosse nasali dovuta ad allergie) o rinite vasomotoria (infiammazione delle fosse nasali dovuta a cause non allergiche o non infettive), nelle persone con congestione nasale.

La pseudoefedrina agisce stimolando le terminazioni nervose a rilasciare la sostanza chimica noradrenalina, che provoca la costrizione (restringimento) dei vasi sanguigni. Questo riduce la quantità di liquido rilasciato dai vasi, con conseguente diminuzione del gonfiore e della produzione di muco a livello del naso.

Il Comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) ha raccomandato nuove misure per i medicinali contenenti pseudoefedrina al fine di ridurre al minimo i rischi di Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome - PRES) e di Sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile (Reversible cerebral vasoconstriction syndrome - RCVS).

PRES e RCVS sono condizioni rare che possono comportare un ridotto afflusso di sangue al cervello, causando potenzialmente complicazioni gravi e pericolose per la vita; con una diagnosi e un trattamento tempestivi, i sintomi di solito si risolvono.

Il PRAC ha raccomandato che i medicinali contenenti pseudoefedrina non debbano essere utilizzati in pazienti con ipertensione arteriosa grave o non controllata (non in trattamento o resistente al



trattamento), o con malattia renale o insufficienza renale acuta o cronica.

È stato, inoltre, raccomandato agli operatori sanitari di consigliare ai pazienti di interrompere immediatamente l'uso di questi medicinali e di rivolgersi a un medico se sviluppano i sintomi di PRES o di RCVS, come cefalea grave con esordio improvviso, sensazione di malessere, vomito, confusione, convulsioni e disturbi visivi.

Le raccomandazioni fanno seguito a una revisione di tutte le prove disponibili, compresi i dati di sicurezza post-marketing, che ha concluso che la pseudoefedrina è associata a rischi di PRES e RCVS.

Comunicazione EMA:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804926/Com_EMA_PRAC_pseudoefedrina_IT_01.12.2023.pdf

Atossisclerol®: richiamo ad un corretto utilizzo.

Per il medicinale Atossisclerol® è in corso uno studio post-autorizzativo di sicurezza (PASS - Post Authorization Safety Study) i cui risultati preliminari hanno evidenziato un ingiustificato ampio uso off label, soprattutto per quanto riguarda le concentrazioni utilizzate nella preparazione della schiuma e le sedi venose in cui la stessa viene iniettata.

Si evidenzia che un ingiustificato uso improprio del medicinale potrebbe risultare non sicuro. Pertanto, al fine di consentire un uso corretto e sicuro del medicinale, si richiama all'osservanza delle informazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Il medicinale Atossisclerol® nella forma di schiuma deve essere somministrato solo nella concentrazione al 3% e solo nell'indicazione approvata dall'AIFA, ovvero per la terapia sclerosante di vene grandi safene (VGS) con dimensioni da 4-8 mm, seguendo attentamente il metodo di preparazione descritto nell'RCP.

Il medicinale Atossisclerol® nella formulazione liquida deve essere utilizzato nelle concentrazioni e all'interno delle indicazioni autorizzate dall'AIFA, seguendo le raccomandazioni contenute nell'RCP. Atossisclerol® 0,25% e 0,5% per la terapia sclerosante di piccole varici (varici reticolari) e di teleangectasie. Atossisclerol® 1% per la terapia sclerosante di piccole varici (varici reticolari) e del ramo centrale delle teleangectasie. Atossisclerol® 2% per la terapia sclerosante di varici di medio calibro. Atossisclerol® 3% per la terapia sclerosante di varici di grosso calibro e di emorroidi (di primo e secondo grado).

AIFA - Nota Informativa Importante:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.11.29_NII%20Atossisclerol_ITA.pdf .

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

Disinfettanti a base di clorexidina: reazioni allergiche.

L'Agenzia francese dei medicinali (ANSM) ha osservato un costante aumento del numero di segnalazioni di gravi reazioni allergiche associate alla clorexidina. Molte persone in Francia sono esposte a questo prodotto, il che aumenta il rischio di sensibilizzazione e, quindi, aumenta il rischio di reazioni allergiche immediate e gravi.

Tali reazioni, che rimangono rare, si verificano generalmente entro un'ora dall'uso della clorexidina e si manifestano come orticaria, gonfiore del viso e difficoltà respiratorie o, addirittura, shock anafilattico.

La clorexidina è inclusa nella composizione di molti prodotti. Viene utilizzata come antisettico, principalmente per uso cutaneo o sotto forma di collutori, soluzioni spray orali, pastiglie, colliri o gel urologici. Infine, è presente nei prodotti per l'igiene (alcuni dentifrici) e in alcuni cosmetici (come conservante).

Per ridurre il rischio di allergie, l'ANSM raccomanda di non utilizzare la clorexidina come disinfettante domestico di primo utilizzo o per la pulizia di ferite superficiali e suggerisce di dare priorità al lavaggio con acqua e sapone. Inoltre, i pazienti che hanno già avuto reazioni allergiche al disinfettante dovrebbero informare i loro operatori sanitari, come infermieri, farmacisti, medici, chirurghi o dentisti.

Questo permetterà agli operatori di essere consapevoli dell'allergia, specialmente durante la disinfezione della cute in occasione di iniezioni o interventi chirurgici e di optare per alternative sicure. Per esempio, durante gli interventi, può essere utilizzato iodo-povidone o un suo derivato, mentre per iniezioni o prelievi di sangue si può preferire l'alcool denaturato.

ANSM - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé:
https://ansm.sante.fr/actualites/chlorhexidine-attention-au-risque-de-reaction-allergique-immediate-grave .

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

Nuove disposizioni per rafforzare la sicurezza di isotretinoina.

L'Agenzia regolatoria inglese (Medicines & Healthcare Regulatori Agency – MHRA) ha diramato nuove indicazioni al fine di migliorare l'uso sicuro dell'isotretinoina introducendo una supervisione dell'inizio della terapia nei pazienti di età inferiore a 18 anni e rafforzando il monitoraggio dei disturbi psichiatrici e delle disfunzioni sessuali.

Tutti i pazienti devono essere informati sui benefici e sui rischi del trattamento prima che venga prescritta l'isotretinoina, compresi i possibili effetti collaterali sulla salute mentale e sulla funzione sessuale.

Viene richiesto al medico prescrittore di fornire informazioni sull'isotretinoina al paziente e di fornire consulenza (ove possibile) riguardo ai benefici e ai rischi del trattamento con isotretinoina.

L'isotretinoina è teratogena; tutte le pazienti in età fertile devono essere inserite nel Programma di Prevenzione della Gravidanza.

I prescrittori devono valutare la salute mentale dei pazienti prima di prescrivere l'isotretinoina, compreso l'uso di misure di esito riferite dal paziente.

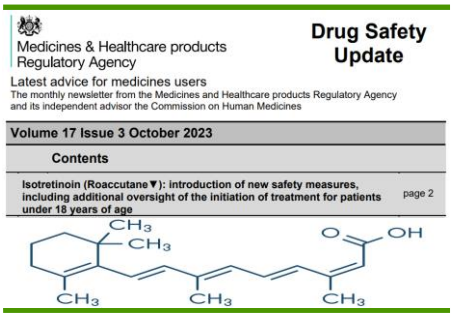
Prima di prescrivere l'isotretinoina, devono anche essere chiariti eventuali dubbi del paziente sulle funzioni sessuali.

Deve essere concesso al paziente il tempo sufficiente per considerare, riflettere e porre domande prima di iniziare il trattamento con isotretinoina.

Devono essere utilizzati i nuovi materiali predisposti per la minimizzazione del rischio con tutti i pazienti: modulo di riconoscimento del rischio, scheda di promemoria per il paziente, lista di controllo del farmacista.

Il medico prescrittore che inizia il trattamento con isotretinoina deve avere esperienza nell'uso dei retinoidi sistemici per il trattamento dell'acne grave e una piena comprensione dei rischi della terapia con isotretinoina e dei requisiti di monitoraggio.

L'inizio del trattamento con isotretinoina nei pazienti di età inferiore a 18 anni ora richiede l'accordo di 2 operatori sanitari indipendenti sul fatto che non esiste altro trattamento efficace appropriato alternativo. Ciò significa che l'isotretinoina dovrebbe essere prescritta solo per l'acne grave resistente a cicli adeguati di terapia standard.
I pazienti devono essere rivisti circa 1 mese


Medicines & Healthcare products Regulatory Agency

Drug Safety Update

Latest advice for medicines users

The monthly newsletter from the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency and its independent advisor the Commission on Human Medicines

Volume 17 Issue 3 October 2023

Contents

Isotretinoin (Roaccutane▼): introduction of new safety measures, including additional oversight of the initiation of treatment for patients under 18 years of age page 2

dopo l'inizio del trattamento e devono essere monitorati per gli eventuali effetti avversi, inclusi i disturbi psichiatrici e le disfunzioni sessuali ad ogni appuntamento di follow-up, ivi comprese le misure oggettive di esito riferite dal paziente sulla salute mentale.

Tutti gli operatori sanitari coinvolto nel trattamento dei pazienti affetti da acne, in particolare i prescrittori di isotretinoina, dovrebbero rivedere tutti i dettagli dei nuovi requisiti nel rapporto del gruppo di esperti.

Report of The Commission on Human Medicines Isotretinoin Implementation Advisory Expert Working Group.
https://assets.publishing.service.gov.uk/media/653fd71946532b001467f58b/IIAEWGreport.pdf

Linee guida per la prescrizione off-label.

La prescrizione off-label si riferisce alla prescrizione di un farmaco che non è concordante con indicazioni, dosi, vie di somministrazione o gruppi di pazienti inclusi nelle informazioni sul prodotto, così come approvato dalle autorità regolatorie. Potrebbe derivarne un aumento delle responsabilità del prescrittore se il paziente manifesta un evento avverso a seguito di una prescrizione off-label, in particolare quando mancano prove a sostegno o linee guida.

In un articolo pubblicato sulla rivista Australian Prescriber viene suggerito ai prescrittori, nel caso di utilizzo off-label, di:
- considerare l'uso off-label di un medicinale solo quando i medicinali approvati non sono disponibili, sono inefficaci, non tollerati o non idonei e utilizzare evidenze di alta qualità e linee guida accreditate per determinare l'adeguatezza dell'uso dei farmaci off-label;
- coinvolgere il paziente, o i l suo caregiver, nel processo decisionale condiviso quando si consiglia l'uso off-label di un medicinale, assicurandosi che siano stati compresi i potenziali benefici e rischi e che sia stato fornito il consenso informato al trattamento;
- documentare le motivazioni del trattamento off-label e il consenso informato del paziente, o del caregiver, nella cartella clinica e garantire che siano disponibili informazioni adeguate in tutte le fasi del percorso di gestione del farmaco;
- monitorare e documentare i risultati, l'efficacia e gli eventi avversi associati al medicinale prescritto off-label. Dovrebbe essere deciso un punto finale, come parte del piano di trattamento complessivo, per determinare se il trattamento debba continuare o essere interrotto, discussi i parametri con il paziente e documentati;
- comunicare il motivo dell'uso off-label, il consenso del paziente, la durata del trattamento e i requisiti di monitoraggio continuo agli altri prescrittori coinvolti nella cura del paziente e nelle transizioni di cura.

Australian Prescriber 2023; 46: 86-9.

Cefalosporine e casi di neurotossicità.

Le cefalosporine sono antibiotici beta-lattamici ad ampio spettro d'azione che agiscono bloccando la sintesi della parete batterica; sono raggruppate in 5 generazioni in base alle loro proprietà antibatteriche e alla loro scoperta.

I case report hanno rilevato che, rispetto ad altre cefalosporine, cefepime è stato associato alla maggior parte delle segnalazioni di neurotossicità a livello internazionale; tuttavia, è stata segnalata neurotossicità con tutte le cefalosporine.

I casi di neurotossicità con cefalosporine sono principalmente caratterizzati da encefalopatia, mioclono e/o convulsioni. L'interruzione della funzione del neurotrasmettitore acido gamma-aminobutirrico (GABA) potrebbe essere un possibile meccanismo per tali eventi.

I sintomi di neurotossicità si sviluppano entro diversi giorni dall'inizio del trattamento con cefalosporine e tendono a risolversi dopo la sospensione del farmaco.

Considerato che le cefalosporine vengono eliminate per via renale, nei pazienti con insufficienza renale può verificarsi un accumulo, soprattutto quando le dosi non vengono adeguatamente aggiustate.

Ulteriori fattori di rischio comprendono gruppi di età più avanzata, alte dosi in somministrazione endovenosa e disturbi del sistema nervoso centrale (SNC); pazienti critici possono sperimentare una maggiore penetrazione delle cefalosporine nel SNC a causa dei probabili danni alla barriera ematoencefalica.

L'Agenzia regolatoria neozelandese (MEDSAFE) invita i medici a considerare le cefalosporine come potenziale causa di neurotossicità nei pazienti con questi fattori di rischio e una condizione neurologica di nuova insorgenza inspiegabile.

Prescriber Update 2023; 44(1) March.

Perché segnalare? Per contribuire a garantire la sicurezza dei medicinali.

Osteoporosi indotta da glucocorticoidi, aggiornamento linee guida ACR.

L'American College of Rheumatology (ACR) ha pubblicato le linee guida aggiornate per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi (GIOP).

Un team composito di esperti di diverse discipline specialistiche coinvolte nella gestione di questi pazienti ha condotto una rassegna sistematica della letteratura e un'analisi dei rischi e dei benefici dei trattamenti recentemente approvati per l'osteoporosi, attenendosi alle raccomandazioni per la stratificazione del rischio dei pazienti.

Raccomandazioni sulla valutazione del rischio di frattura.
Raccomandazione n. 1: negli adulti che iniziano o proseguono una terapia con glucocorticoidi (GC) ad una dose di almeno 2,5 mg/die per oltre 3 mesi, l'ACR raccomanda vivamente una valutazione iniziale del rischio clinico di frattura. Questa dovrebbe includere l'anamnesi di fratture sintomatiche e asintomatiche, l'uso dello strumento di valutazione del rischio di frattura (FRAX) nei soggetti di età pari o superiore a 40 anni e la densità minerale ossea (BMD) con valutazione della frattura vertebrale (VFA) o radiografie della colonna vertebrale.

Stratificazione del rischio.
Secondo l'aggiornamento del 2022, analogamente alle linee guida del 2017, i pazienti con GIOP devono ancora essere sottoposti alla stratificazione del rischio di frattura osteoporotica maggiore (MOF) secondo le seguenti modalità:
- rischio basso: meno del 10% di probabilità di frattura da osteoporosi maggiore;
- rischio moderato: probabilità di MOF compresa tra il 10% e il 19%;
- rischio elevato: almeno il 20% di probabilità di MOF;
- rischio molto elevato: almeno il 30% di probabilità di MOF.

Strategie di trattamento raccomandate.
A tutti i pazienti adulti in terapia con GC si raccomanda di mantenere un'assunzione sufficiente di calcio e vitamina D in base all'età, di seguire una dieta bilanciata, di mantenere il peso corporeo nel range raccomandato, di praticare attività fisica in carico e contro resistenza e di astenersi dal fumo e dal consumo eccessivo di alcol.

L'ACR raccomanda vivamente il trattamento dell'osteoporosi nei pazienti a rischio moderato, elevato o molto elevato di frattura.

Raccomandazioni sulla rivalutazione del rischio di frattura.
Raccomandazione n. 1: per gli adulti che assumono dosi in cronico di GC comprese tra 2,5 mg/die e meno di 7,5 mg/die, che hanno un basso rischio di frattura e a cui non viene raccomandato di iniziare la terapia, o per quelli con un rischio di frattura moderato che scelgono di non iniziare una terapia per l'osteoporosi (oltre a calcio e vitamina D), vi è una raccomandazione forte a rivalutare il rischio di frattura ogni 1-2 anni.

Raccomandazione n. 2: per gli adulti in terapia in cronico con GC a dosaggi pari almeno a 2,5 mg/die, considerati a rischio moderato, elevato o molto elevato di frattura e che hanno mantenuto la terapia per l'osteoporosi per almeno un anno, vi è una raccomandazione forte a rivalutare il rischio di frattura ogni 1-2 anni.

Raccomandazione n. 3: per gli adulti che interrompono il trattamento con GC ma che rimangono a rischio moderato, elevato o molto elevato di frattura, vi è una raccomandazione forte a continuare la terapia per l'osteoporosi.

Arthritis Rheumatol. 2023 Dec;75(12):2088-2102

ASL VC
S.S.S. Risk Management
c.so M. Abbiate, 21
13100 VERCELLI

Telefono:
+39 0161 593120

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 sottoposti a monitoraggio addizionale ▼;*
- *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.*

▼ *Il triangolo nero rovesciato è indice di sicurezza, il farmaco è più controllato!*