



BRFV

Bollettino Regionale di Farmacovigilanza

Anno I - numero 2 - mesi luglio-Dicembre 2019

ALERT

INTERVISTA

APPROFONDIMENTI

Segnalazioni

ANDAMENTO

Centro Regionale Farmacovigilanza

Odonzol

Elmiron Fingolimod

Mitomicina C

Nutrizione parenterale

FARMACOVIGILANZA

Blinatumomab

Ondasetron

ingenolo mebutato



**Dipartimento Promozione della Salute,
del Benessere sociale e dello Sport per Tutti
Regione Puglia**

Direttore: Vito MONTANARO

Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche

Responsabile: Vito BAVARO

Servizio Politiche del Farmaco

Responsabile: Paolo STELLA

Responsabile Regionale di Farmacovigilanza

Centro Regionale di Farmacovigilanza

Referente Scientifico: Domenica ANCONA

Direttore Dipartimento Farmaceutico - ASL BT

Comitato Scientifico e di Redazione

Centro Regionale di Farmacovigilanza

e-mail: farmacovigilanza@regione.puglia.it

**Sharon Natasha COX
Gianluca GRIMALDI
Anna Stella LONIGRO
Roberta LUPOLI
Giandomenico REDAVID
Giulia ROTONDO
Stella SAPONARO**

Osservatorio Epidemiologico Regionale

**Silvio TAFURI
Pasquale STEFANIZZI**

**Il presente Bollettino di FarmacoVigilanza è scaricabile all'indirizzo:
<https://www.sanita.puglia.it/web/pugliasalute/bollettino-regionale-di-farmacovigilanza>**



Hai avuto o sei venuto a conoscenza di una reazione
avversa a farmaci o vaccini?

SEGNALA!

**COSA
SEGNALARE?**

Qualsiasi reazione
avversa grave e non
grave, attesa ed inattesa

**CHI PUÒ
SEGNALARE?**

Tutti gli operatori
sanitari e cittadini

COME SEGNALARE?

Scheda di
segnalazione

Online:
www.vigifarmaco.it

Modello cartaceo
AIFA

**CONTRIBUISCI A RENDERE PIÙ SICURO
L'UTILIZZO DEI FARMACI:
IL CONTROLLO E LA SORVEGLIANZA
DIPENDONO ANCHE DA TE!**

Anno I - Numero 2 - mesi luglio-dicembre 2019

L'INTERVISTA

Intervista al Prof. Tafuri, Referente Regionale della Vaccinovigilanza 6

ALERT DI FARMACOVIGILANZA

Rischio di teratogenicità per Odomzo® (Sonidegib):.....8

Elmiron (Polisolfato di Pentosano Sodico): rischio di maculopatia pigmentosa.....10

Mitomycin C 40 mg limitazione al solo trattamento dei tumori superficiali della vescica.....12

Gilenya® (Fingolimod)-Controindicazione in donne in gravidanza e in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci.....14

Medicinali per nutrizione parenterale: necessità di protezione dalla luce per ridurre il rischio di effetti indesiderati gravi nei neonati prematuri..... 16

Blinicyto® (Blinatumomab) – Chiarimento relativo alla premedicazione con desametasone in pazienti pediatrici..... 18

Ondansetron: aggiornamento sul rischio di difetti congeniti a seguito dell'esposizione nel primo trimestre di gravidanza sulla base di studi epidemiologici ti20

Picato® (Ingenolo Mebutato) - Usare con cautela nei pazienti con anamnesi di cancro della pelle.....22

Contraccettivi ormonali* e nuova avvertenza relativa al comportamento suicidario e come possibile conseguenza della depressione.....24

METOTREXATO: Raccomandazioni per evitare errori di dosaggio potenzialmente fatali usato per il trattamento di malattie infiammatorie...27

INCRELEX® (mecasermina): Rischio di neoplasia benigna e maligna.....28

APPROFONDIMENTI

Revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale orfano per uso umano Lartruvo® (Olaratumab).....31

PILLOLE DI STORIA

Le ragazze fantasma che hanno brillato con il Radio.....33

ANDAMENTO DELLE SEGNALAZIONI IN PUGLIA NEL 3° e 4° TRIMESTRE 2019

Andamento segnalazioni 3° trimestre 2019.....37

Andamento segnalazioni 4° trimestre 2019.....43

DEFINIZIONE ACRONIMI

ADR (Adverse Drug Reaction): una reazione avversa a un farmaco è un effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale.

AIC (Autorizzazione alla Immissione in Commercio di un farmaco)

AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco)

ATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) sistema di classificazione anatomico, terapeutico e chimico.

CIOMS (Council for International Organization of Medical Science)

CLASSE DI RIMBORSABILITA' DEI FARMACI (FASCIA A, H e C)

- **FASCIA A:** farmaci interamente rimborsati dal SSN
- **FASCIA H:** farmaci ad esclusivo uso ospedaliero
- **FASCIA C:** farmaci a totale carico del paziente

CRFV (Centro Regionale di Farmacovigilanza): è una struttura di Farmacovigilanza, riconosciuta dalla Regione di appartenenza (con atto formale), che partecipa quale parte integrante in modo stabile e continuativo alle attività del sistema nazionale di farmacovigilanza, facente capo all'AIFA.

DD (Distribuzione Diretta)

Dpc (Distribuzione per conto)

EDOTTO (Sistema Informativo Sanitario Regionale Puglia)

EMA (European Medicines Agency)

EV (Eudravigilance): Sistema Europeo di gestione e analisi delle informazioni riguardanti le sospette ADR a medicinali autorizzati o in fase di studio nell'Area Economica Europea.

FDA (Food and Drug Administration -Agenzia per gli alimenti e i medicinali)

FEEDBACK (Informazione di Ritorno): informazioni relative all'ADR segnalata acquisite come modalità indiretta di sensibilizzazione alla segnalazione.

FOLLOW-UP: attività di monitoraggio delle informazioni aggiuntive a una segnalazione di ADR, comprende anche l'aggiornamento delle informazioni cliniche del paziente.

GOLD STANDARD: valore individuato dalla Organizzazione Mondiale della Sanità OMS come indicatore di efficienza del sistema in farmacovigilanza)

GVP (Good Pharmacovigilance Practices)

MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)

MONITORAGGIO ADDIZIONALE (Art. 23 Regolamento UE n 726/2004 come modificato dal Reg. UE n 1235/2010)

NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI: l'Agenzia italiana del farmaco rende disponibili importanti informazioni di sicurezza che possono riguardare modifiche di alcuni aspetti prescrittivi, nuove conoscenze su possibili effetti collaterali, raccomandazioni relative al corretto uso di specifiche categorie di farmaci, particolari precauzioni d'uso, la raccomandazione di porre attenzione alla possibile insorgenza di reazioni avverse.

PA (Principio Attivo)

PHT(il Prontuario della distribuzione diretta per la presa in carico e la continuità assistenziale Ospedale-Territorio)

PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)

PSUR (Periodic Safety Update Report)

Pt (Preferred term)

PT (Piano Terapeutico)

PTR (Prontuario Terapeutico Regionale)

RAM (Report di Reazioni Avverse dei Farmaci)

RCP (Riassunto Caratteristiche del Prodotto)

REGISTRI DI MONITORAGGIO: la Legge 7 agosto 2012, n.135 (art.15, comma 10) ha riconosciuto i Registri di monitoraggio come parte integrante del Sistema Informativo del SSN, le ulteriori normative introdotte (L. 125/2015; L. 232/2016; L. 205/2017) hanno attribuito funzioni di valutazione dell'efficacia del farmaco ai fini della rinegoziazione e di controllo della spesa per i farmaci innovativi e per i costi evitabili in sanità.

RLFV: Responsabile Locale di Farmacovigilanza della Struttura Sanitaria.

RMR (Reaction Monitoring Report): Rapporto di Monitoraggio delle Reazioni avverse.

RNF (Rete Nazionale FarmacoVigilanza)

ROR (Reporting Odds Ratio)

SOC (System Organ Class)

SSN (Sistema Sanitario Nazionale)

SSR (Sistema Sanitario Regionale)

VigiAccess (Applicazione che permette l'analisi dei dati mondiali del database VigiBase)

VigiBase (database globale utilizzato dell'Organizzazione Mondiale della Sanità - World Health Organization-WHO per la sorveglianza dei farmaci e vaccini). È il più grande database nel suo genere al mondo, con oltre 20 milioni di segnalazioni di sospetti eventi avversi ai medicinali.

VigiSegn (Applicazione che permette l'analisi dei dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza)

La vaccinovigilanza....

Intervista al Prof. Silvio Tafuri, Referente Regionale della Vaccinovigilanza, dell'Osservatorio Epidemiologico Regionale (OER)



Prof. Silvio Tafuri MD, PhD
Referente Regionale della Vaccinovigilanza

D

Salve Prof. Silvio Tafuri, in qualità di referente regionale di vaccinovigilanza Area Prevenzione, potrebbe spiegarci cosa si intende per vaccinovigilanza e per quali ragioni è così importante?

R

Per vaccinovigilanza si intende l'insieme delle attività di farmacovigilanza relative alla "raccolta, valutazione, analisi e comunicazione degli eventi avversi che seguono l'immunizzazione" (Adverse Events Following Immunization o AEFIs). In termini più ampi, la vaccinovigilanza rappresenta un insieme complesso di attività finalizzate a valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla safety dei vaccini dopo l'approvazione e l'immissione in commercio, controllandone costantemente il profilo di efficacia e tollerabilità (al fine di evidenziare eventuali dati difforni rispetto a quelli accertati in fase di sperimentazione pre-registrativa). La sorveglianza post-marketing è fondamentale per i seguenti aspetti:

- la valutazione del profilo di sicurezza delle vaccinazioni, eseguita in fase di pre-autorizzazione e basata unicamente su *trials* clinici, non risulta idonea a identificare eventi avversi a lungo termine (i *trial* pre-registrativi di solito prevedono follow-up di eventi avversi di qualche settimana o al limite qualche mese)
- nei *trials* pre-autorizzativi, alcuni sottogruppi di potenziali vaccinandoli (tra cui le donne o i soggetti affetti da particolari patologie) potrebbero essere esclusi o comunque non sufficientemente rappresentati e quindi il profilo di sicurezza dei vaccini potrebbe non essere stato

definito con completezza rispetto al potenziale target

- alcuni eventi avversi rari potrebbero non essere osservati durante i *trials* pre-autorizzativi (ad esempio, eventi con frequenza 1/100.000 dosi somministrate, considerando che di solito i *trial* pre-registrativi comprendono popolazione di qualche migliaio di volontari).

D

Quali sono le attività principali svolte da lei e dal suo gruppo di lavoro dell'Osservatorio Epidemiologico Regionale?

R

Le attività di sorveglianza post-marketing necessitano di un sistema integrato in cui operano e collaborano medici, farmacisti e altri operatori sanitari, con il coordinamento istituzionale dell'ente regionale. Nello specifico, io e il mio gruppo di lavoro collaboriamo in modo continuativo con il CRFV-Regione Puglia e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per la programmazione e il monitoraggio delle attività di sorveglianza degli eventi avversi a vaccino, promuovendo le attività di formazione degli operatori, la valutazione dei risultati del sistema e l'implementazione di programmi per il miglioramento della performance, la comunicazione dei risultati raggiunti. Un elemento importante è la sistematica valutazione di tutti gli eventi avversi gravi legati alle vaccinazioni, con un ritorno costante dell'informazione agli operatori sia del mondo della farmacovigilanza sia dei servizi di prevenzione. Questo elemento di trasparenza del sistema conforta gli operatori e aumenta la fiducia della popolazione.



Cosa è stato fatto in questi anni per migliorare la performance del sistema di vaccinovigilanza regionale?



Principalmente è stato fondamentale ridefinire e rafforzare i rapporti e le collaborazioni tra i diversi *stakeholders* del sistema. Era necessario ricostruire e documentare le attività di sorveglianza post-marketing implementate nella nostra regione negli anni precedenti: da qui la realizzazione del rapporto “Sorveglianza degli eventi avversi a vaccino – Report 2013-2017”, disponibile on-line sul portale “Puglia Salute”. I dati riportati ci hanno permesso di analizzare il deficit di sensibilità del sistema di vaccino-sorveglianza, soprattutto per gli eventi avversi non gravi, con una conseguente distribuzione degli AEFIs per gravità differente rispetto all’atteso e rispetto al dato nazionale.

Inoltre, emergeva un dato insufficiente relativamente alla valutazione del nesso di causalità tra eventi avversi gravi e vaccini somministrati: l’applicazione dell’algoritmo standardizzato del *causality assessment* è fortemente raccomandata dall’Organizzazione Mondiale della Sanità ed è necessaria per avere un profilo di sicurezza delle vaccinazioni corrispondente alla realtà. Infatti, come già detto, le segnalazioni valutate forniscono una costante informazione per operatori sanitari e cittadini.



Quali progetti avete portato avanti in questi anni?



Sull’esempio di altre regioni abbiamo ritenuto che l’implementazione di programmi di farmacovigilanza attiva ci avrebbe permesso di raggiungere i seguenti obiettivi:

- Migliorare la performance di sistema: numero e qualità delle segnalazioni, sistematica valutazione del nesso di causalità
- Approfondire il profilo di reattogenicità e consolidare i dati di sicurezza dei vaccini messi sotto sorveglianza attiva, con particolare riferimento a vaccini particolarmente reattogeni o di recente introduzione
- Implementare programmi di formazione degli operatori sanitari
- Comunicare i risultati mediante l’elaborazione di report

Da maggio 2017 a novembre 2018 è stato implementato un programma di sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-morbillo-parotite-rosolia-varicella (MPRV), la cui valutazione del profilo di sicurezza era stata oggetto, già nel 2012, di specifico *commitment* da parte del Ministero della Salute. Ebbene, a distanza di alcuni mesi dalla conclusione del programma, si può dire che gli obiettivi sono stati raggiunti e la nostra strategia si è rivelata quella giusta: il profilo di sicurezza del vaccino è

stato accuratamente studiato e il dato finale ha confermato la bontà dell’implementazione del programma vaccinale con MPRV e la sicurezza dello stesso vaccino.

Sono in corso nuovi progetti di farmacovigilanza attiva relativi la vaccinazione anti-meningococco B e la vaccinazione in gravidanza.

Particolare soddisfazione è derivata dalla verifica che, nel Rapporto Vaccini 2018, l’Agenzia Italiana del Farmaco ha utilizzato un modello di presentazione dei dati del tutto simile a quello da noi proposto nei report regionali: i dati fondamentali devono essere l’incidenza ed il *follow-up* degli eventi avversi effettivamente correlabili alla vaccinazione per fornire un quadro reale della sicurezza delle vaccinazioni.



A tale proposito, quanto ritiene importante la comunicazione dei dati di sicurezza sulle vaccinazioni?



In realtà, io reputo che la comunicazione sia l’aspetto fondamentale delle attività di sorveglianza. La Regione Puglia è tradizionalmente descritta, nelle cronache e nei simposi scientifici, come una delle realtà maggiormente all’avanguardia in Italia sul tema dell’offerta vaccinale. Questo fenomeno è probabilmente il frutto della fondamentale alleanza, stabilita quasi vent’anni fa, tra Igienisti e Pediatri, provenienti dal mondo dell’Università e dal Servizio Sanitario Regionale, che hanno condiviso obiettivi e strategie. Negli ultimi anni, a fronte della necessità di estendere l’offerta di vaccinazione a tutte le fasce di età, si sono uniti a questa alleanza anche i Medici di Medicina Generale. D’altra parte, la lettura della reportistica ha da sempre evidenziato nella nostra regione risultati insoddisfacenti in uno degli indicatori riconosciuti a livello internazionale per il monitoraggio delle campagne di vaccinazione: la sorveglianza degli eventi avversi; il deficit era anche comunicativo. Ovviamente per comunicare bene con efficacia e trasparenza, è importante avere a disposizione dati consistenti e di elevata qualità.



E per il futuro, quali attività sono in programma?



Sicuramente vogliamo continuare sulla strada intrapresa perché i risultati ottenuti sono molto soddisfacenti. I dati del 2019 sono nettamente apprezzabili rispetto a quelli del 2016 ed evidenziano una macchina che si è messa in moto. Adesso deve camminare spedita sul percorso avviato.

Informazioni importanti per ridurre al minimo il rischio di teratogenicità per Odomzo® (Sonidegib)

Lo scorso 15/07/2019 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), ha pubblicato una Nota Informativa Importante su Odomzo® (sonidegib) per comunicare alcune informazioni importanti relative agli effetti teratogeni e al Programma di Prevenzione della Gravidanza da implementare per minimizzare tale rischio.¹

Odomzo® (sonidegib) è un farmaco di recente introduzione sul mercato italiano (il regime di rimborsabilità e il prezzo del medicinale sono stati definiti con la Determina AIFA n. n.891/2019 del 29/05/2019), sottoposto a Registro di monitoraggio AIFA, indicato per il trattamento di adulti con carcinoma basocellulare localmente avanzato che non sono suscettibili di intervento chirurgico curativo o radioterapia.

Odomzo® (sonidegib) è un inibitore del pathway Hedgehog (Hh) disponibile in forma orale. Si lega a Smoothed (Smo), una molecola con una struttura simile a quella dei recettori accoppiati alle proteine G, che regola positivamente la via di segnale di Hh con conseguente attivazione e rilascio dei fattori di trascrizione dell'oncogene associato al glioma (GLI). Tali fattori inducono la trascrizione dei geni coinvolti nella proliferazione, differenziazione e sopravvivenza. Un segnale Hh aberrante è risultato essere associato alla patogenesi di diversi tipi di tumore compreso il carcinoma basocellulare. Odomzo® (sonidegib), legando Smo, inibisce il segnale di Hh, riducendo la crescita e la diffusione delle cellule tumorali.²

Per il trattamento del carcinoma basocellulare era stato autorizzato in precedenza Erivedge® (vismodegib), che condivide con Odomzo® (sonidegib) lo stesso meccanismo d'azione ma è indicato, oltre che nella malattia localmente avanzata, anche in quella metastatica.

Gli inibitori della via di segnalazione di Hedgehog si sono dimostrati embriotossici e/o teratogeni in più specie animali e possono provocare gravi malformazioni poiché tale via controlla una serie di attività cellulari, comprese la crescita cellulare e le corrette modalità di sviluppo nella costruzione di vari organi nei nascituri.

La Nota Informativa Importante comunica che, così come fatto in passato per Erivedge® (vismodegib), anche per Odomzo® (sonidegib) è stato sviluppato un rigoroso **Programma di Prevenzione della Gravidanza** (che include oltre alla Nota AIFA anche materiali educazionali, il modulo di verifica delle avvertenze e le informazioni sul prodotto).

Lo stato di gravidanza DEVE essere stabilito nei 7 giorni precedenti l'inizio del trattamento con sonidegib e mensilmente durante il trattamento tramite un test condotto da un operatore sanitario. Le pazienti che presentano amenorrea durante il trattamento devono continuare a sottoporsi mensilmente al test di gravidanza. I test di gravidanza devono avere una sensibilità minima di 25 mIU/ml secondo la disponibilità locale.

In caso di gravidanza, NON SI DEVE iniziare il trattamento. In caso di gravidanza insorta durante il trattamento, sonidegib DEVE essere sospeso immediatamente.

Le donne in età fertile DEVONO utilizzare 2 metodi contraccettivi raccomandati: un metodo altamente efficace (sterilizzazione tubarica, IUD-Intra Uterine Device o vasectomia) e un metodo di barriera (preservativo maschile o diaframma, con spermicida se disponibile). Questi metodi contraccettivi DEVONO essere utilizzati durante la terapia con Odomzo® (sonidegib) e per i 20 mesi successivi all'ultima dose, a meno che le pazienti non si astengano dai rapporti sessuali.

Se una paziente rimane incinta, salta un ciclo mestruale o sospetta per qualsiasi ragione di essere incinta, DEVE informare immediatamente il medico curante. La persistente mancanza di mestruazioni durante il trattamento deve essere ritenuta indicativa di una gravidanza fino a valutazione e conferma medica. In caso di gravidanza o sospetto di gravidanza, il trattamento DEVE essere interrotto immediatamente.

Le donne NON DEVONO allattare mentre assumono sonidegib o nei 20 mesi successivi alla fine del trattamento. La prescrizione iniziale e la dispensazione di sonidegib devono avvenire entro 7 giorni dalla data di esecuzione di un test di gravidanza negativo. La prescrizione di Odomzo® (sonidegib) deve essere limitata a 30 giorni di trattamento, per la continuazione del trattamento è necessaria una nuova prescrizione.

La Nota Informativa riporta delle raccomandazioni anche per i pazienti di sesso maschile: essi devono usare sempre (anche quelli che hanno effettuato una vasectomia) un profilattico (con spermicida, se disponibile) quando hanno un rapporto sessuale con una partner nel periodo in cui assumono sonidegib e nei 6 mesi successivi alla fine del trattamento. I pazienti di sesso maschile non devono donare sperma durante il trattamento con Odomzo® (sonidegib) e per almeno 6 mesi dopo la fine del

trattamento. Infine, tutti i pazienti NON DEVONO donare sangue mentre assumono Odomzo® (sonidegib) e per almeno 20 mesi dopo l'ultima dose.

I pazienti DEVONO essere informati del fatto che sonidegib

non deve essere dato ad altre persone, e che le capsule inutilizzate alla fine del trattamento devono essere smaltite in conformità alla normativa locale vigente (ad es. restituendo le capsule al farmacista o al medico).

FARMACO PA/SPECIALITÀ:	SONIDEGIB/ODOMZO®
CLASSE ATC	L01XX48- Antineoplastici/Altri antineoplastici
FORMA FARMACEUTICA	CAPSULE
VIA DI SOMMINISTRAZIONE TERAPIA	ORALE
CLASSE DI RIMBORSABILITÀ	H
RICETTA	RNRL
NOTE DI PRESCRIZIONE AIFA	NO
MONITORAGGIO ADDIZIONALE	SI

BIBLIOGRAFIA

1. Nota Informativa Importante su Odomzo® (sonidegib) "Odomzo® (sonidegib) capsule: Informazioni importanti per ridurre al minimo il rischio di teratogenicità" 15/07/2019 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-odomzo®-sonidegib-15072019>).
2. Riassunto Caratteristiche del Prodotto: Odomzo®.

Elmiron® (polisolfato di pentosano sodico): rischio di maculopatia pigmentosa

Elmiron® (polisolfato di pentosano sodico) è indicato per il trattamento della sindrome della vescica dolorosa o cistite interstiziale (ORPHA:37202), caratterizzata da glomerulazioni o ulcere di Hunner negli adulti con dolore da moderato a severo, urgenza e frequenza aumentata della minzione.¹ Questa condizione è caratterizzata da dolore pelvico secondario al riempimento della vescica, pollachiuria con una frequenza minzionale superiore alle otto urinazioni al giorno e due urinazioni durante la notte. Tra le cause di questa patologia cronica sono inclusi danni al rivestimento della vescica in particolare dello strato di glicosaminoglicano (GAG), con conseguente riduzione dell'effetto protettivo di questo strato. Le tossine delle urine sono quindi in grado di penetrare nei tessuti sottostanti, causando irritazione o infiammazione. La diagnosi avviene tramite un processo ad esclusione, che comprende l'idrodilatazione della vescica al fine di evidenziare le lesioni cistoscopiche (petecchie, ulcera di Hunner) caratteristiche della malattia, escludendo altre condizioni quali diverticoli sottouretrali, l'endometriosi, la candida vaginale, l'infezione da herpes o da papilloma virus, il cancro della cervice, dell'utero, dell'ovaio e l'adenoma o il cancro della prostata. Tramite la diagnosi istologica, è possibile determinare l'entità dell'infiammazione tissutale provocata dalla cistite interstiziale valutando la presenza di infiltrati infiammatori come le cellule mononucleate e il grado di granulazione tissutale. L'incidenza risulta maggiore nella femmina con un rapporto maschio-femmina 1:9.

A causa della sua somiglianza strutturale con il GAG, il polisolfato di pentosano sodico è in grado di ricostruire lo strato di GAG danneggiato nella vescica e di esercitare un'azione protettiva locale a livello della mucosa vescicale dopo la somministrazione sistemica impedendo in tal modo alle sostanze nocive di penetrare nei tessuti sottostanti. Inoltre, il farmaco inibisce il rilascio di istamina, riducendo in tal modo il sintomo dell'infiammazione causato dalla patologia.² Il legame dei GAG alla mucosa vescicale riduce l'aderenza batterica nella superficie interna della vescica, con una conseguente riduzione dell'incidenza delle infezioni. Si ipotizza che il polisolfato di pentosano sodico svolga un ruolo di barriera sia sostituendosi alla mucosa uroteliale danneggiata sia tramite la sua attività anti-infiammatoria.³

Il polisolfato di pentosano sodico viene utilizzato alla dose di 300-400 mg al giorno, per favorire la ricostituzione dello strato di GAG della vescica, e viene assunto mediante una

capsula da 100 mg per via orale tre volte al giorno.³ La risposta al trattamento con polisolfato di pentosano sodico deve essere rivalutata ogni sei mesi. Nel caso in cui non si ottenga alcun miglioramento sei mesi dopo l'inizio del trattamento, il trattamento deve essere interrotto.

In una recente revisione sistematica condotta su 6 studi clinici randomizzati e controllati con placebo, il farmaco ha dimostrato la sua efficacia nel trattamento del dolore, dell'urgenza e della frequenza minzionale.⁴ Gli studi clinici oggetto della revisione sistematica riportano una durata di trattamento breve (da 3-6 mesi) e gli effetti del farmaco dopo l'esposizione prolungata non sono disponibili. Nuove evidenze scientifiche emerse tramite un poster presentato al congresso annuale dell'American Urological Association ed un Case Series retrospettivo, entrambi provenienti dalla stessa fonte "Emroy Eye Center" di Atlanta USA, riportano casi di maculopatia pigmentosa dopo l'utilizzo a lungo termine del polisolfato di pentosano sodico,^{5,6} i due reports sono stati la base di partenza scientifica della Nota Informativa Importante pubblicata il 18/07/2019 dall'AIFA, in accordo con l'Agenzia europea per i medicinali.⁷

Il Case Series retrospettivo riporta un'esposizione cumulativa al farmaco nei sei pazienti descritti pari a 2263 g con una durata mediana di trattamento di 186 mesi; le reazioni riportate sono state: difficoltà di lettura e ritardo nell'adattamento al buio pur mantenendo intatta l'acuità visiva. Il tipo di maculopatia pigmentosa descritta è unica nel suo genere, infatti l'esame del fondo oculare evidenziava un'unica sottile iperpigmentazione paracentrale a livello dell'epitelio pigmentato retinico associata ad aree di atrofia oltre che alla presenza di anomalie della retina sovrastante. Il poster pubblicato successivamente riporta 10 casi di maculopatia pigmentosa con un'età media di 59 anni e una durata mediana di trattamento di 186 mesi.

Su questa base scientifica la nota riassume i seguenti punti:

- **Sono stati segnalati rari casi di maculopatia pigmentosa con il polisolfato di pentosano sodico, soprattutto in seguito all'utilizzo a lungo termine**
- **Durante il trattamento, i pazienti devono essere sottoposti a esami oculistici regolari per l'individuazione precoce di una maculopatia pigmentosa, in particolare per coloro che assumono polisolfato di pentosano sodico a lungo termine**

- I pazienti devono essere avvisati di consultare tempestivamente un medico in caso di alterazioni visive, quali difficoltà di lettura e lentezza nell'adattamento ad ambienti scarsamente illuminati o a luce ridotta

Data la gravità e la natura potenzialmente irreversibile della maculopatia pigmentosa, tutti i pazienti devono essere sottoposti a regolari esami oculistici, in particolare coloro che assumono polisolfato di pentosano sodico a lungo termine. Questo monitoraggio potrebbe consentire l'individuazione precoce della maculopatia pigmentosa a uno stadio potenzialmente reversibile. La patogenesi della

maculopatia pigmentosa con il polisolfato di pentosano sodico è tuttora incerta e non è noto se l'interruzione del farmaco possa fermare o modificare il decorso di questo disturbo retinico.

Cionondimeno, a titolo precauzionale, occorre considerare l'interruzione del trattamento nei pazienti interessati.

Data la gravità e la natura potenzialmente irreversibile della malattia, particolare attenzione deve essere posta nei confronti dei pazienti in trattamento a lungo termine con il farmaco e come riporta la Nota informativa importate, tutti gli Operatori Sanitari, sono tenuti a segnalare tempestivamente qualsiasi reazione avverse al farmaco.

FARMACO PA/SPECIALITÀ:	POLISOLFATO DI PENTOSANO SODICO / ELMIRON®
CLASSE ATC	G04BX15- Urologici- Altri urologici
FORMA FARMACEUTICA	CAPSULE RIGIDE
VIA DI SOMMINISTRAZIONE TERAPIA	Orale
CLASSE DI RIMBORSABILITÀ	C
RICETTA	RNRL
NOTE DI PRESCRIZIONE AIFA	NO
MONITORAGGIO ADDIZIONALE	NO

BIBLIOGRAFIA

1. Anderson VR, et al; Pentosan polysulfate: a review of its use in the relief of bladder pain or discomfort in interstitial cystitis, in *Drugs*, vol. 66:821-35, 2006
2. Chiang G et al, Pentosanpolysulfate inhibits mast cell histamine secretion and intracellular calcium ion levels: an alternative explanation of its beneficial effect in interstitial cystitis. *J Urol.* 164:2119-2125. 2000
3. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: Elmiron®
4. van Ophoven A et al; Efficacy of pentosan polysulfate for the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: results of a systematic review of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 8:1-9. 2019
5. Pearce WA et al. Pigmentary Maculopathy Associated with Chronic Exposure to Pentosan Polysulfate Sodium. *Ophthalmology.* 125: 1793-1802. 2018
6. Foote J, et al. MP47-03 - Chronic Exposure to Pentosan Polysulfate Sodium is associated with Retinal Pigmentary Changes and Vision Loss. *J Urol.* 201, No. 4S, 2019
7. Nota Informativa Importante su Elmiron: "Elmiron (polisolfato di pentosano sodico): rischio di maculopatia pigmentosa" 18/07/2019, https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847370/elmiron-DHPC_IT.pdf

Mitomycin C 40 mg: restrizione delle indicazioni terapeutiche al solo trattamento dei tumori superficiali della vescica

La mitomicina C è un antitumorale della classe degli antibiotici scoperto nel 1962 con una notevole attività batteriostatica sui batteri Gram positivi e negativi e su alcune specie di virus e rickettsie. Il farmaco viene attivato nei tessuti ad agente alchilante, infatti la mitomicina C nell'organismo viene ridotta nella forma diidrochinonica, e per successiva protonazione all'azoto aziridinico, si trasforma in un agente bialchilante del DNA capace di legare i gruppi aminici dell'adenina e della citosina e ossigeno della guanina provocandone la frammentazione, la mitomicina è anche capace di interferire con la biosintesi del DNA stesso. La mitomicina C è raccomandata per la terapia di alcuni tipi di neoplasie sia da sola, sia associata con altri farmaci o dopo che il protocollo terapeutico di elezione ha fallito.¹ Il farmaco è stato impiegato con successo nel tentativo di migliorare la sintomatologia soggettiva ed oggettiva di un gran numero di neoplasie, compresi i carcinomi gastrici, pancreatici, uterini e della mammella; l'adenocarcinoma polmonare; la carcinosi peritoneale; i tumori del colon, della vescica, del retto e della cute. Inoltre, è stato impiegato con qualche successo nei sarcomi, negli epatocarcinomi, nelle leucemie acute e croniche e nel morbo di Hodgkin. Il farmaco è disponibile in due dosaggi 10mg e 40mg, ma lo scorso 29/08/2019 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in accordo con il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), ha pubblicato una Nota Informativa Importante (NII) sul prodotto medicinale Mitomycin C 40 mg il quale ha subito una restrizione dell'indicazione terapeutica.²

A seguito dell'osservazione dell'aumento di particelle sub-visibili nel prodotto durante la conservazione, sono state modificate le indicazioni e la via di somministrazione del prodotto medicinale Mitomycin C 40 mg polvere per soluzione iniettabile.

- L'indicazione terapeutica del prodotto medicinale Mitomycin C 40 mg è stata pertanto limitata al solo trattamento di tumori superficiali della vescica (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto).
- La denominazione del prodotto è stata modificata in "Mitomycin C 40 mg, polvere per soluzione endovesicale" per riflettere la restrizione nella via di somministrazione alla sola via endovesicale.
- Il prodotto medicinale Mitomycin C 40 mg, polvere per

soluzione endovesicale non deve essere somministrato in alcuna altra via di somministrazione.

- La posologia approvata relativa alla somministrazione endovesicale non è stata modificata
- **Le indicazioni terapeutiche e le vie di somministrazione di Mitomycin C 10 mg rimangono invariate.**

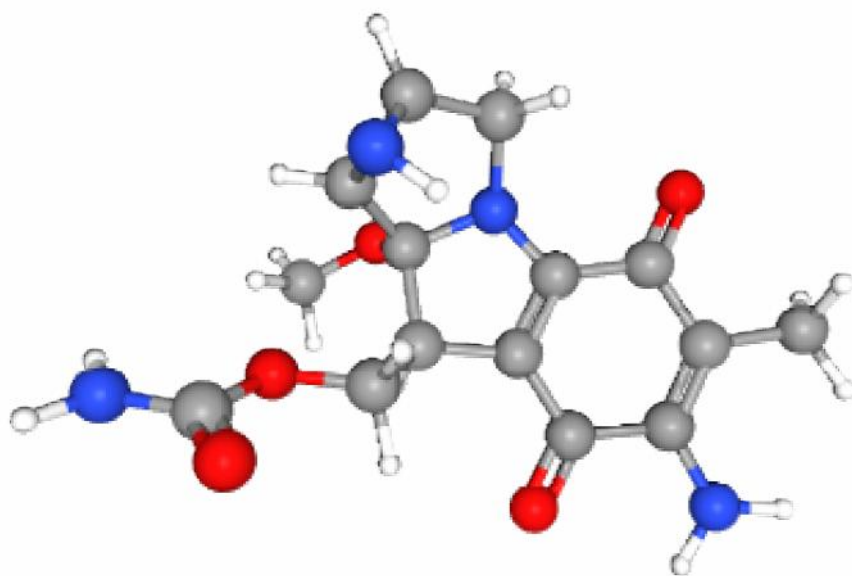
La nota specifica che durante i test routinari di stabilità è stato osservato un aumento delle particelle sub-visibili per il prodotto medicinale Mitomycin C 40 mg. Dopo la ricostituzione del prodotto, le particelle subvisibili sono state osservate a livelli superiori rispetto ai limiti delle specifiche. I livelli di particelle osservati potrebbero avere un impatto potenzialmente negativo sulla sicurezza del paziente quando il farmaco viene somministrato per via endovenosa o intrarteriosa. A titolo precauzionale questo ha comportato delle restrizioni nelle indicazioni e nella via di somministrazione del prodotto medicinale con conseguente modifica della denominazione del prodotto stesso. I pazienti che ricevono il prodotto medicinale Mitomycin C 40 mg attraverso l'infusione endovesicale per il tumore superficiale della vescica non sono considerati a rischio (rischio dovuto all'esposizione di queste particelle invisibili sub-visibili). È stato imposto una modifica della denominazione del Prodotto Medicinale per evidenziare la restrizione della via di somministrazione alla sola via endovesicale passando da "Mitomycin C 40 mg, polvere per soluzione iniettabile" a "Mitomycin C 40 mg, polvere per soluzione endovesicale".

BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto :Mitomycin C®
2. Nota Informativa Importante per medicinali a base di mitomicina "“(Mitomycin C 40 mg: restrizione delle indicazioni terapeutiche: l'indicazione terapeutica è stata limitata al solo trattamento dei tumori superficiali della vescica “ (29/08/2019) “<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/nota-informativa-importante-su-mitomycin-c-40-mg>”.

FARMACO PA/SPECIALITÀ:	MITOMICINA/ MITOMYCIN C®
CLASSE ATC	Lo1DC03- Altri antibiotici citotossici
FORMA FARMACEUTICA	POLV. PER SOLUZ. ENDOVESCICALE
VIA DI SOMMINISTRAZIONE TERAPIA	INTRAVESCICALE
CLASSE DI RIMBORSABILITÀ	H
RICETTA	OSP
NOTE DI PRESCRIZIONE AIFA	NO
MONITORAGGIO ADDIZIONALE	NO

MITOMICINA



- AZOTO
- CARBONIO
- OSSIGENO
- IDROGENO

Gilenya® (Fingolimod)-Nuova controindicazione in donne in gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci

Gilenya® (fingolimod) è indicato in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla (SM) recidivante-remittente ad elevata attività negli adulti e bambini di età superiore ai 10 anni; la SM è una malattia in cui l'infiammazione distrugge la guaina protettiva circostante le cellule nervose e "Recidivante remittente" indica che il paziente presenta delle riacutizzazioni dei sintomi (ricadute) seguite da periodi di recupero (remissioni). Gilenya® viene usato quando la malattia rimane attiva nonostante il trattamento appropriato con almeno un'altra terapia modificante la malattia, oppure è grave e peggiora rapidamente. Fingolimod è un modulatore del recettore per la sfingosina-1-fosfato (S1P). Per opera della sfingosina-chinasi, il pro farmaco fingolimod si trasforma nel metabolita attivo fingolimod fosfato che si lega, a basse concentrazioni nanomolari, al recettore S1P1 localizzato sulla superficie dei linfociti, e attraversa facilmente la barriera emato-encefalica per legarsi, nel sistema nervoso centrale, al recettore S1P collocato sulle cellule del sistema nervoso centrale (SNC). Fingolimod fosfato, agendo come antagonista funzionale dei recettori S1P espressi sui linfociti, inibisce la capacità dei linfociti di fuoriuscire dai linfonodi, determinando ridistribuzione anziché distruzione dei linfociti.¹⁴ Studi sull'animale hanno dimostrato che questa ridistribuzione riduce l'infiltrazione dei linfociti patogeni, comprese le cellule pro-infiammatorie Th17, nel SNC, dove sarebbero coinvolti nell'infiammazione a carico dei nervi e nel danno tissutale.⁴

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) in data 26/07/2019, ha pubblicato un comunicato in cui si raccomanda di non utilizzare il farmaco Gilenya in donne in gravidanza.⁵ Successivamente in data 2/09/2019, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in accordo con EMA e il titolare di AIC Novartis, pubblica una Nota Informativa Importante e ribadisce la controindicazione d'uso in donne in gravidanza e in donne in età fertile che non utilizzano misure contraccettive efficaci.⁶ Infatti, la rete europea di registri di popolazione per la sorveglianza epidemiologica di anomalie congenite, EUROCAT,⁷ ha rilevato tramite i dati post-marketing un rischio due volte superiore di difetti alla nascita nei neonati nelle madri che erano state esposte a fingolimod durante la gravidanza rispetto al tasso osservato nella popolazione generale (2-3%).⁷ I difetti alla nascita sono stati riportati più frequentemente nei neonati esposti a Gilenya mostrando malattie cardiache congenite (come

difetti del setto atriale e ventricolare, tetralogia di Fallot), anomalie renali e muscoloscheletriche. Il recettore modulato da fingolimod (recettore della sfingosina-1-fosfato) è coinvolto nella formazione vascolare durante l'embriogenesi.⁸ Studi animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva nei ratti⁹ e nel programma di sviluppo clinico del farmaco, su 66 gravidanze con un'esposizione durante il primo trimestre di gravidanza a fingolimod, sono stati osservati 5 casi di malformazioni (malformazione congenita della tibia, acrania, tetralogia di Fallot, morte intrauterina spontanea e fallimento dello sviluppo fetale).¹⁰

Per ridurre al minimo questo rischio, le donne in età fertile devono:

- essere informate sul rischio di effetti dannosi per il feto
- assicurarsi che non siano in stato di gravidanza sottoponendosi ad un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con Gilenya
- utilizzare misure contraccettive efficaci durante e per due mesi dopo l'interruzione del medicinale.
- interrompere da almeno 2 mesi il trattamento prima di pianificare una gravidanza.

Inoltre, qualora iniziasse una gravidanza

- fingolimod deve essere interrotto
- alla paziente deve essere fornita una consulenza medica sul rischio di effetti dannosi per il feto,
- la gravidanza deve essere attentamente monitorata e devono essere effettuati esami ecografici.

La revisione di Gilenya è stata condotta dal comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) e dal comitato per i medicinali ad uso umano (CHMP) nel contesto di una procedura nota come "variazione di tipo II". La Commissione Europea emetterà una decisione giuridicamente vincolante valida in tutta l'UE a tempo debito.

In conclusione, la Nota Informativa invita i medici a segnalare **a Novartis le pazienti in gravidanza che possono essere state esposte a fingolimod in qualsiasi momento durante la gravidanza (a partire da 8 settimane prima dell'ultimo periodo mestruale in poi) per permettere il monitoraggio di queste pazienti attraverso il Pregnancy Outcomes Intensive Monitoring Program (PRIM)**

contattando il numero 02.96541. I medici possono inoltre arruolare le pazienti in gravidanza con sclerosi multipla

che hanno in cura nel registro gravidanze di fingolimod consultando il sito <https://www.gpregnancy.com>.

FARMACO PA/SPECIALITÀ:	FINGOLIMOD CLORIDRATO / GILENYA®
CLASSE ATC	Lo4AA27 - Sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva
DESCRIZIONE FORMA FARMACEUTICA	CAPSULE RIGIDE
VIA DI SOMMINISTRAZIONE TERAPIA	Orale
CLASSE DI RIMBORSABILITÀ	A-PHT
RICETTA	RRL
NOTE AIFA	NO
MONITORAGGIO ADDIZIONALE	SI

BIBLIOGRAFIA

1. Becker-Krail et al. Effects of fingolimod administration in a genetic model of cognitive deficits. *J Neurosci Res.* 95:1174-1181. 2017.
2. Massberg S, et al. Fingolimod and sphingosine-1-phosphate-modifiers of lymphocyte migration. *N Engl J Med.* 2006; 355:1088-91. doi: 10.1056/NEJMp068159
3. Ontaneda D, et al. Potential mechanisms of efficacy and adverse effects in the use of fingolimod (FTY720). *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011; 4:567-70. doi: 10.1586/ecp.11.46
4. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: Gilenya®
5. Comunicazione EMA su Gilenya®. “Aggiornamento delle restrizioni per Gilenya: medicinale per la sclerosi multipla da non usare in gravidanza”, 26/07/2019 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/updated-restrictions-gilenya-multiple-sclerosis-medicine-not-be-used-pregnancy_en.pdf)
6. Nota Informativa Importante su Fingolimod (Gilenya®) “Lapatinib (Tyverb): importante aggiornamento del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto”, 16/05/2019 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-lapatinib-tyverb-16052019>).
7. la rete europea di registri di popolazione per la sorveglianza epidemiologica di anomalie congenite : <http://www.eurocat-network.eu>
8. Argraves KM, et al. Sphingosine-1-phosphate signaling in vasculogenesis and angiogenesis. *World J Biol Chem.* 1:291-297. 2010
9. Ontaneda D, et al. Potential mechanisms of efficacy and adverse effects in the use of fingolimod (FTY720). *Expert Rev Clin Pharmacol.*; 4:567-570. 2011
10. Karlsson G, Francis G, Koren G, Heining P, Zhang X, Cohen JA, Kappos L, Collins W. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology.* 82:674-680. 2014

Medicinali per nutrizione parenterale: necessità di protezione dalla luce per ridurre il rischio di effetti indesiderati gravi nei neonati prematuri

Il 02/09/2019 l'Agenzia Regolatoria del Farmaco Italiana (AIFA) in accordo con l'Agenzia Europea del farmaco (EMA) e i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali per nutrizione parenterale contenenti aminoacidi e/o lipidi, indicati per l'uso nei neonati e nei bambini al di sotto dei 2 anni, ha pubblicato una Nota Informativa Importante il 02/09/2019 relativa alla sicurezza dei medicinali per nutrizione parenterale (NP).¹

La NP è indicata nei neonati pretermine e a termine quando la nutrizione orale o enterale non è possibile, insufficiente o controindicata. Studi clinici hanno mostrato che l'esposizione alla luce dei medicinali per NP causa la formazione di perossidi e altri prodotti di degradazione quantificabili sia negli animali che nei neonati.²⁻⁴ I prodotti per NP contenenti vitamine e/o lipidi potrebbero essere più predisposti alla produzione di perossidi.⁵⁻⁷

La rilevanza clinica della protezione dalla luce dei medicinali per NP è particolarmente importante nei bambini prematuri con elevate esigenze nutrizionali e con velocità di infusione endovenosa lenta. Si ritiene che le condizioni correlate alla prematurità insieme all'insufficiente capacità antiossidante, e sistema immunitario immaturo, siano alla base del meccanismo patologico della formazione di perossidi.⁸ Inoltre, i neonati molto prematuri sono da considerare ad alto rischio di stress ossidativo poiché sottoposti a molteplici terapie capaci di generare superossidi tra cui ossigenoterapia ed esposizione a luce ad alta energia (fototerapia).⁹

Diversi studi dimostrano che la formazione di prodotti di fotodegradazione dei medicinali per NP può essere rallentata o prevenuta mediante l'adozione di varie misure di protezione dalla luce.¹⁰⁻¹² Infatti nel 2017 è stata pubblicata una meta-analisi condotta su quattro studi clinici randomizzati controllati, coinvolgendo un totale di 800 neonati prematuri e si è riscontrato una riduzione della mortalità nel gruppo che si è alimentato con NP protetto dalla luce rispetto al gruppo con NP esposto alla luce (IC 95%, 0,32-0,87).¹³

Nonostante questi dati si riferiscano principalmente a neonati prematuri, la protezione dalla luce dovrebbe essere adottata come misura precauzionale a tutti i neonati ed i bambini al di sotto dei 2 anni. La protezione dalla luce dei prodotti per NP, inclusa la copertura dei contenitori e dei set di somministrazione, è raccomandata nelle linee guida sulla NP pediatrica dalla Società Europea di Gastroenterologia

Pediatrica, Epatologia e Nutrizione (ESPGHAN) e dalla Società Europea di Nutrizione Clinica e Metabolismo (ESPEN).¹⁴⁻¹⁹

Le informazioni sul prodotto (Riassunto delle caratteristiche del prodotto, Foglio illustrativo ed etichette) dei medicinali interessati verranno conseguentemente aggiornate.

Riassumendo la Nota Informativa indica le seguenti avvertenze:

- **Durante la somministrazione a neonati e bambini al di sotto dei 2 anni di età, i prodotti per nutrizione parenterale contenenti aminoacidi e/o lipidi, devono essere protetti dalla luce (contenitori e set di infusione).**
- **L'utilizzo di prodotti per nutrizione parenterale esposti alla luce contenenti aminoacidi e/o lipidi, in particolare addizionati con vitamine e/o oligoelementi, può portare a gravi effetti indesiderati nei neonati prematuri. Questo perché l'esposizione di tali soluzioni alla luce causa la formazione di perossidi e altri prodotti di degradazione.**
- **I neonati prematuri sono considerati ad alto rischio di stress ossidativo legato a molteplici fattori di rischio tra cui ossigenoterapia, fototerapia, sistema immunitario immaturo e risposta infiammatoria con ridotta capacità antiossidante.**

La nota conclude sensibilizzando gli operatori sanitari a segnalare tutte le sospette reazioni avverse da farmaco nei neonati e nei bambini di età inferiore ai 2 anni trattati con prodotti per nutrizione parenterale in conformità con il sistema nazionale di segnalazione spontanea, strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio-rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

BIBLIOGRAFIA

1. Nota Informativa Importante per la nutrizione parenterale: "Medicinali per nutrizione parenterale: necessità di protezione dalla luce per ridurre il rischio di effetti indesiderati gravi nei neonati prematuri " 02/09/2019)" "<https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-medicinali-per-nutrizione-parenterale>"
2. Brawley V, Bathia J, Karp WB. Hydrogen peroxide generation in a model pediatric parenteral amino acid solution. Clin Sci.85:709-712. 1993

FARMACO PA/SPECIALITÀ:	AMMINOACIDI-EMULSIONI-LIPIDICHE-PROTEINE IDROLISATE-ASSOCIAZIONI/ DEKAMIN; ISOPURAMIN; FREAMINE; INTRALIPID; PRIMENE; LIPOFUNDIN; SIFRAMIN; NFRAMIN; SINTAMIN; TPH; ISOREN; ISORAM; SOSELECT; MINOACIDI ESS BIO LIM; AMINOACIDI CR BIO LIM; AMINOACIDI S BIO LIM; AMINOACIDI ESS E N/ESS; AMINOACIDI ESS; AMINOACIDI SELETTIVI; AMINOACIDI CAT RAM; GLAMIN; CLINIMIX N9G15E; CLINIMIX N12G20; CLINIMIX N12G20E; CLINIMIX N17G35; CLINIMIX; N17G35E; CLINIMIX; N14G30E; CLINOLEIC 20%; CLINOLEIC; OMEGAVEN; KABIVEN AMINOACIDI; CATENA RAMIF; AMINOVEN; NUTRISPECIAL LIP.S/EL; NUTRIPERI LIPID; NUTRIPLUS LIPID NUTRISPECIAL LIPID; PERIVEN; PLUSFLEX ASALFLEX; PERIFLEX SPECIALFLEX; KRINUVEN; LIPIDEM; AMINOMIX; AMIXAL; SMOFLIPID; OLIMEL; NUTRISPECIAL OMEGA; NUTRIPLUS OMEGA; SMOFKABIVEN; NUMETA;
CLASSE ATC	B05BA01 - Soluzioni endovena/Soluzioni nutrizionali parenterali-Amminoacidi B05BA02- Soluzioni endovena/Soluzioni nutrizionali parenterali- Emulsioni lipidiche B05BA04- Soluzioni endovena/Soluzioni nutrizionali parenterali-Proteine idrolisate B05BA05- Soluzioni endovena/Soluzioni nutrizionali parenterali- Associazioni
DESCRIZIONE FORMA FARMACEUTICA	SOLUZIONE PER INFUSIONE/EMULSIONE PER INFUSIONE
DESCRIZIONE VIA DI SOMMINISTRAZIONE TERAPIA	ENDOVENOSA
CLASSE DI RIMBORSABILITÀ	C
RICETTA	OSP1/RR/ RNRL
NOTE DI PRESCRIZIONE AIFA	NO
MONITORAGGIO ADDIZIONALE	NO

- Silvers KM, et al. Limiting light-induced lipid peroxidation and vitamin loss in infant parenteral nutrition by adding multivitamin preparations to Intralipid. *Acta Paediatr.* 90:242-249. 2001
- Laborie S, et al. Paradoxical role of ascorbic acid and riboflavin in solutions of parenteral nutrition: implication in photoinduced peroxide generation. *Pediatr Res.* 43:601-606. 1998
- Nasef N, et al. Role of ascorbate in lung cellular toxicity mediated by light-exposed parenteral nutrition solution. *Free Radic Res.* 45:359-365. 2011
- Brawley V, et al. Hydrogen peroxide generation in a model pediatric parenteral amino acid solution. *Clin Sci.* 85:709-712. 1993
- Neuzil J, et al. Oxidation of parenteral lipid emulsion by ambient and phototherapy lights: Potential toxicity of routine parenteral feeding. *J Pediatr.* 126:785-790. 1995
- Davies JM, et al. Maturation of the antioxidant system and the effect on preterm births. *Semin Fetal Neonatal Med.* 15:191-195. 1996
- Saugstad O. Oxidative stress in the newborn—a 30-year perspective. *Biol Neonate.* 88:228-236. 2005
- Bassiouny MR et al. A randomized controlled trial on parenteral nutrition, oxidative stress, and chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol. Nutr.* 48:363-369. 2009
- Chessex P, et al. Determinants of oxidant stress in extremely low birth weight premature infants. *Free Radic Biol Med.* 49:1380-1386. 2010
- Laborie S, et al. Shielding parenteral nutrition solutions from light a randomized controlled trial. *J Parenter Enteral Nutr.* 39:729-737. 2015
- Chessex P, Laborie S, Nasef N, Masse B, Lavoie JC. Shielding Parenteral Nutrition From Light Improves Survival Rate in Premature Infants. *J Parenter Enteral Nutr* 41:378-383. 2017
- Puntis J, Hojsak I, Ksiazek J, nutrition EEECWgopp. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Organisational aspects. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2392-2400.
- Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2324-2336.
- Hill S, Ksiazek J, Prell C, Tabbers M, nutrition EEECWgopp. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Home parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2401-2408.
- Hartman C, Shamir R, Simchowit V, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Complications. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2418-2429.
- Domellöf M, Sztanyi P, Simchowit V, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Iron and trace minerals. *Clinical Nutrition.* 2018;37(6):2354-2359.
- Bronsky J, Campoy C, Braegger C, nutrition EEECWgopp. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2366-2378

BLINCYTO® (blinatumomab) – Chiarimento relativo alla premedicazione con desametasone in pazienti pediatrici

Blinatumomab è un anticorpo monoclonale murino appartenente alla classe dei BiTE (Bispecific T-cell Engager) e lega in maniera specifica il CD19 espresso sulla superficie dei linfociti B e il CD3, del complesso recettoriale TCR, espresso sulla superficie dei linfociti T. L'attività antitumorale dell'immunoterapia con blinatumomab si esplica grazie alla formazione di una sinapsi citolitica tra il CD3 e il CD19 espresso sulle cellule B benigne e maligne. Pertanto, Blinatumomab funge da mediatore nella formazione di una sinapsi citolitica tra la cellula T e la cellula tumorale con conseguente lisi delle cellule bersaglio mediante il rilascio di vescicole contenenti enzimi proteolitici, perforine e granzima. Blinatumomab è associato a una sovraregolazione transitoria delle molecole di adesione cellulare, del rilascio di citochine infiammatorie e della proliferazione delle cellule T, e porta all'eliminazione delle cellule CD19+.¹

Il BLINCYTO® è indicato in monoterapia per il trattamento di adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B, recidivante o refrattaria, positiva per CD19, negativa per il cromosoma Philadelphia. Inoltre, il farmaco è indicato per il trattamento anche di pazienti pediatrici di età pari o superiore a 1 anno con LLA da precursori delle cellule B, recidivante o refrattaria, positiva per CD19, negativa per il cromosoma Philadelphia, in recidiva dopo aver ricevuto almeno due precedenti terapie o in recidiva dopo allotrapianto di cellule staminali ematopoietiche. Recentemente, è stata approvata dall'EMA una nuova indicazione per il trattamento di adulti con LLA da precursori delle cellule B negativa per il cromosoma Philadelphia, positiva per il CD19, in prima o seconda, remissione completa con malattia minima residua (MRD), superiore o uguale allo 0,1%; la MRD si riferisce alla presenza di cellule tumorali che rimangono rilevabili, nonostante il paziente abbia raggiunto la remissione completa mediante valutazione convenzionale.² La MRD è misurabile solo attraverso l'uso di metodiche di biologia molecolare altamente sensibili quali Real Time-PCR, Next Generation Sequencing (NGS) o citofluorimetria multiparametrica che rilevano la presenza di cellule tumorali con una sensibilità di almeno una cellula cancerosa su 10.000 cellule, pertanto supera di gran lunga in termini di sensibilità le valutazioni convenzionali effettuate al microscopio che rilevano una cellula cancerosa su 20.²⁻⁵

In data 03/09/2019 è stata pubblicata una nota informativa importante su di un chiarimento relativo alla **premedicazione con desametasone** in pazienti pediatrici ” infatti, il paragrafo 4.2 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di Blincyto, riporta una frase potenzialmente ambigua, errore legato alla traduzione dell' RCP dalla lingua originale relativo alla seconda somministrazione di desametasone, come premedicazione, nei pazienti pediatrici.

Nel sottoparagrafo “*Raccomandazioni per la premedicazione e ulteriori medicazioni*” è riportato:

In pazienti pediatrici deve essere somministrato desametasone 10 mg/m² (non superiore a 20 mg) per via orale o endovenosa da 6 a 12 ore prima dell'inizio della terapia con BLINCYTO (giorno 1, ciclo 1). In seguito deve essere somministrato desametasone 5 mg/m² per via orale o endovenosa entro 30 minuti dall'inizio di BLINCYTO (giorno 1, ciclo 1).

La traduzione corretta è:

In pazienti pediatrici deve essere somministrato desametasone 10 mg/m² (non superiore a 20 mg) per via orale o endovenosa da 6 a 12 ore prima dell'inizio della terapia con BLINCYTO (giorno 1, ciclo 1). In seguito deve essere somministrato desametasone 5 mg/m² per via orale o endovenosa entro 30 minuti PRIMA dell'inizio della terapia con BLINCYTO (giorno 1, ciclo 1). Lo stesso errore di traduzione riportato sopra, è presente anche nel Materiale Educazionale per i Medici. Tale Materiale è attualmente in fase di revisione e verrà aggiornato di conseguenza. Tutti gli altri materiali educazionali (per i farmacisti, infermieri e pazienti / assistenti domiciliari, non sono impattati e non richiedono quindi nessun aggiornamento).

La nota riferisce inoltre che **Il problema nella traduzione riguarda unicamente i pazienti pediatrici e che le istruzioni per i pazienti adulti sono corrette.**

Il Desametasone viene somministrato ai pazienti prima di ricevere Blincyto al fine di prevenire o ridurre la gravità della sindrome da rilascio di citochine (CRS), una reazione avversa che potenzialmente potrebbe essere fatale o mettere a serio rischio la vita e osservata in pazienti che hanno ricevuto Blincyto per il trattamento della Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA).

Questa grave reazione avversa si manifesta attraverso segni e sintomi quali piressia, astenia, cefalea, ipotensione, aumento della bilirubina totale e nausea; con frequenza non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), in particolare, la reazione avversa identificata in studi clinici su pazienti con LLA da precursori delle cellule B (N = 843) e ha coinvolto il 3,3% dei pazienti.¹

È quindi importante che i pazienti ricevano un'adeguata

profilassi con desametasone prima dell'inizio dell'infusione di Blincyto.

La versione inglese del RCP di Blincyto aggiornata e le traduzioni interessate sono attualmente in fase di revisione da parte dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), pertanto il testo finale nel RCP potrebbe ancora variare. Il Materiale Educazionale per i Medici è stato aggiornato in linea con il RCP proposto.

FARMACO PA/SPECIALITÀ:	BLINATUMOMAB / BLINCYTO®
CLASSE ATC	L01XC19-ANTICORPI MONOCLONALI
DESCRIZIONE FORMA FARMACEUTICA	POLVERE PER CONCENTRATO E SOLUZIONE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE
DESCRIZIONE VIA DI SOMMINISTRAZIONE TERAPIA	ENDOVENOSA DILUITO
CLASSE DI RIMBORSABILITÀ	H
RICETTA	OSP
NOTE DI PRESCRIZIONE AIFA	NO
MONITORAGGIO ADDIZIONALE	SI

BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto: Blincyto® (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_it.pdf)
2. Paeitta E. Assessing minimal residual disease (MRD) in leukemia: a changing definition and concept? Bone Marrow Transplant. 29:459-465. 2002
3. Gökbuget N, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. Blood. 120:1868-1876. 2012
4. Brüggemann M, et al. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL. Blood. 120:4470-4481. 2012
5. Brüggemann M, et al. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. Blood Adv. 1:2456-2466. 2017
6. Shimabukuro-Vornhagen et al. Cytokine release syndrome. J Immunother Cancer. 6:56. 2018

Ondansetron: aggiornamento sul rischio di difetti congeniti a seguito dell'esposizione nel primo trimestre di gravidanza

Ondansetron appartiene alla categoria degli antiemetici (ATC: A04AA) e nello specifico antagonisti della serotonina (5HT₃), il farmaco è stato approvato per la prima volta nell'Unione Europea nel 1990 e quello generico è disponibile dal 2008. Attualmente ondansetron è indicato per il controllo della nausea e del vomito indotti da chemioterapia antitumorale e dalla radioterapia e per la profilassi e il trattamento della nausea e del vomito post-operatorio, questa indicazione è anche estesa alla popolazione pediatrica, infatti Ondansetron è indicato per il trattamento della nausea e del vomito indotti da chemioterapia (CINV) nei bambini di età ≥ 6 mesi e per la prevenzione e il trattamento della nausea e del vomito post-operatori (PONV) nei bambini di età ≥ 1 mese.¹

La nausea e il vomito gravi associati a trattamenti chemioterapici possono causare ansia, anoressia, disidratazione, squilibri elettrolitici e insufficienza renale, d'altro canto possono demoralizzare il paziente e indurlo ad sospendere il trattamento.^{2, 3} Nel 1992, l'introduzione in commercio dell'ondansetron, il primo antagonista selettivo del recettore per la serotonina di tipo 3 (recettore 5-HT₃), ha rappresentato un passo avanti importante nella prevenzione della nausea e vomito indotti dalla chemioterapia.⁴

Gli antagonisti del recettore 5-HT₃ sono farmaci potenti e selettivi e in grado di contrastare l'insorgenza della nausea e vomito acuti in una alta percentuale di pazienti sottoposti a chemioterapia moderatamente o altamente emetogena. Si ritiene che la chemioterapia induca il rilascio da parte delle cellule enterocromaffini del tratto gastrointestinale superiore di serotonina, che agisce localmente sui recettori 5-HT₃, innescando impulsi che afferiscono al centro del vomito nel midollo allungato.⁵ Gli antagonisti selettivi del recettore 5-HT₃ agiscono bloccando questa via. Inoltre, l'attivazione delle afferenze vagali può determinare un rilascio di 5HT₃ nell'area postrema, situata sul pavimento del quarto ventricolo, il che può favorire l'emesi attraverso un meccanismo centrale. Pertanto, l'effetto dell'ondansetron nel trattamento della nausea e del vomito indotti da chemioterapia citotossica e radioterapia è probabilmente dovuto all'antagonismo dei recettori 5HT₃ situati sui neuroni sia nel sistema nervoso centrale che in quello periferico. I meccanismi d'azione nella nausea e del vomito postoperatori non sono noti ma possono esservi percorsi comuni alla nausea e al vomito indotti da fattori

citotossici.¹ L'attività di questi farmaci è raramente accompagnata da fenomeni extrapiramidali che in passato limitavano nel 20% dei casi l'uso della metoclopramide, farmaco utilizzato nei protocolli di profilassi antiemetica. La reazione avversa (ADR) più frequente durante il trattamento con ondansetron consiste in una modesta cefalea che colpisce il 10-15% dei pazienti trattati.^{6,7}

Gli antagonisti del recettore 5-HT₃ non sempre vengono utilizzati seguendo le indicazioni terapeutiche ma l'uso *off-label* è ampiamente dimostrato.^{8,9} La letteratura suggerisce una buona efficacia dell'ondansetron in corso di gastroenterite acuta.¹⁰⁻¹⁴ Infatti, il risultato di una metanalisi dimostra che ondansetron se confrontato con placebo, riduce il vomito (rischio relativo 0,45, 95% CI 0.33-0.62), il ricorso alla reidratazione per via endovenosa (rischio relativo 0,41, 95% CI 0.28-0.62) e la necessità di ricovero in ospedale (rischio relativo 0,5295% 0.27-0.95;), a fronte di un occasionale incremento degli episodi di diarrea. Inoltre, anche dal punto di vista economico si è stimato che l'utilizzo di ondansetron per questa indicazione *off label* potrebbe far risparmiare ogni anno circa 30.000 accessi venosi e 7.000 ospedalizzazioni per un totale di oltre 120 milioni di dollari negli Stati Uniti.¹⁵ Quest'antagonista del recettore 5-HT₃ viene anche impiegato in maniera diffusa per il controllo dell'emesi gravidica,^{16,17} nonostante non sia approvato per il trattamento della nausea e del vomito in gravidanza. Una Review sistematica dimostra una maggiore efficacia di Ondansetron rispetto al procinetico metoclopramide sia per la nausea che per emesi dopo 14 giorni di terapia in donne affette da iperemesi gravidica.¹⁸ Nel 2014 è stato stimato che il 22% delle donne gravide assumono ondansetron negli Stati Uniti.¹⁹

In data 23 settembre 2019 è stata pubblicata una nota informativa importante **sulla base di due recenti studi epidemiologici relativo all'uso di ondansetron in gravidanza la quale ribadisce che Ondansetron non è approvato per il trattamento della nausea e del vomito in gravidanza.**²⁰⁻²²

- Sulla base dei dati clinici, si sospetta che ondansetron possa provocare malformazioni orofacciali se somministrato durante il primo trimestre di gravidanza, mentre le evidenze disponibili sulle malformazioni cardiache mostrano risultati contrastanti.
- Ondansetron non deve essere utilizzato durante il

primo trimestre di gravidanza.

- Le donne in età fertile devono prendere in considerazione l'utilizzo di misure contraccettive.

sulla base di dati clinici derivanti da studi epidemiologici, si sospetta che ondansetron possa provocare malformazioni orofacciali se somministrato durante il primo trimestre di gravidanza. In uno studio di coorte comprendente 1,8 milioni di gravidanze, l'uso di ondansetron nel primo trimestre è stato associato ad un aumento del rischio di schisi orali (3 casi aggiuntivi ogni 10.000 donne trattate; rischio relativo corretto pari a 1,24 (IC al 95 % 1,03-1,48). Gli studi epidemiologici disponibili sul rischio di malformazioni cardiache mostrano risultati contrastanti e il Comitato di Valutazione dei Rischi per la

Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha esaminato questi dati e ha raccomandato di aggiornare i testi del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e del foglio illustrativo (FI) dei medicinali a base di ondansetron con le informazioni relative a tali rischi.

La NII conclude suggerendo ai medici di assicurarsi che tutte le pazienti che presentano le condizioni cliniche per essere trattate con ondansetron siano adeguatamente informate e siano a conoscenza dei rischi potenziali per il feto associati al trattamento con ondansetron durante la gravidanza e che le donne in età fertile devono prendere in considerazione l'utilizzo di misure contraccettive se trattate con ondansetron.

FARMACO PA/SPECIALITÀ:	ONDANSETRON/ZOFAN; ONDANSETRON KABI; ONDANSETRON EG; ONDANSETRON MY; ONDANSETRON B BR; ONDANSETRON HIK; ONDANSETRONE TEVA; EMISTOP; SETOFILM; ONDANSETRONE ACC
CLASSE ATC	A04AA01 – Antiemetici e antinausea/Antagonisti della serotonina (5HT ₃)
FORMA FARMACEUTICA	COMPRESSE RIVESTITE; SOLUZIONE INIETTABILE; SUPPOSTE SCIROPPICO; COMPRESSE ORODISPERSIBILI; SOLUZIONE PER INFUSIONE; FILM ORODISPERSIBILE
VIA DI SOMMINISTRAZIONE TERAPIA	ORALE; ENDOVENOSA; INTRAMUSCOLARE; ENDOVENOSA DILUITO; RETTALE
CLASSE DI RIMBORSABILITÀ	A/H
RICETTA	RR/OSP
NOTE DI PRESCRIZIONE AIFA	NO
MONITORAGGIO ADDIZIONALE	SI

BIBLIOGRAFIA

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto:Zofran®
- Fallowfield LJ. Behavioural interventions and psychological aspects of care during chemotherapy. *Eur J Cancer*1992; 28A (suppl 1): S39-41.
- Schnell FM. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: the importance of acute antiemetic control.*Oncologist*; 8: 187-98. 2003
- Ondansetron to prevent chemotherapy-induced vomiting. *DTB*; 30: 21-23. 1992
- Cubeddu LX et al. Efficacy of ondansetron (GR 38032F) and the role of serotonin in cisplatin-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*; 322: 810-816. 1990
- Goodin S, et al. 5-HT₃-receptor antagonists for the treatment of nausea and vomiting: a reappraisal of their side-effect profile. *Oncologist*. 7:424-36. 2002
- Boisio ML et al. Gli antiemetici antagonisti del recettore di tipo 3 della serotonina nella chemioterapia antineoplastica. *Minerva Medicolegale* December;119(4): 231-42.1999
- Griddine A. et al; Ondansetron.SourceStatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019
- Kennedy D et al; Ondansetron and pregnancy: Understanding the data. *Obstet Med*. 9:28-33. 2016
- Das JK et al; .The effect of antiemetics in childhood gastroenteritis.*BMC Public Health*.Suppl 3:S9. 2013
- Freedman SB et al; Ondansetron dosing in pediatric gastroenteritis: a prospective cohort, dose-response study. *Paediatr Drugs*. 12:405-410. 2010.
- Carter B et al. Antiemetic treatment for acute gastroenteritis in children: an updated Cochrane systematic review with meta-analysis and mixed treatment comparison in a Bayesian framework. *BMJ Open*. 2. e0006222012, 2012.
- Kita F. et al. Domperidone with ORT in the treatment of pediatric acute gastroenteritis in Japan: a multicenter, randomized controlled trial. *Asia Pac J Public Health*. 27NP1. 74-83. 2015.
- Cochrane Database, Cochrane Systematic Review. 9:CD005506. 2011
- Stephen B. et al . Oral Ondansetron Administration in Emergency Departments to Children with Gastroenteritis: An Economic Analysis. *PLoS Med*.7 e1000350. 2010
- Fiaschi L et al. Assessment of discharge treatment prescribed to women admitted to hospital for hyperemesis gravidarum. *Int J Clin Pract*. 73:e13261, 2019
- McParlin C. et al Treatments for Hyperemesis Gravidarum and Nausea and Vomiting in Pregnancy: A Systematic Review. *JAMA*. 16:1392-1401. 2016
- McParlin C et al. Treatments for Hyperemesis Gravidarum and Nausea and Vomiting in Pregnancy: A Systematic Review. *JAMA*. 316:1392-1401. 2016
- Taylor LG, et al. Antiemetic use among pregnant women in the United States: the escalating use of ondansetron. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 26:592-596. 2017
- Huybrechts KF et al. Association of Maternal First-Trimester Ondansetron use with cardiac malformations and oral clefts in offspring. *JAMA* 320: 2429-2437. 2018
- Zambelli-Weiner A et al. First trimester Ondansetron exposure and risk of structural birth defects. *Reprod Toxicol*. 83: 14-20. 2019
- Nota Informativa Importante per medicinali a Ondansetron “Ondansetron: aggiornamento sul rischio di difetti congeniti a seguito dell’esposizione nel primo trimestre di gravidanza sulla base di studi epidemiologici recentemente pubblicati (23/10/2019) “<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/nota-informativa-importante-su-ondansetron>

Picato® (ingenolo mebutato) - Usare con cautela nei pazienti con anamnesi di cancro della pelle

Picato (ingenolo mebutato) è un farmaco sottoposto a monitoraggio addizionale indicato solo negli adulti per il trattamento cutaneo della cheratosi attinica non ipercheratosica, non ipertrofica, ovvero quando lo strato esterno della pelle interessata non è ispessito o rialzato. La cheratosi attinica negli adulti è la più comune delle precancerose cutanee, lesioni di per sé benigne ma con una potenzialità di trasformazione in un cancro invasivo della pelle. È un'alterazione circoscritta della cute foto-esposta (prevalentemente viso, orecchie, cuoio capelluto, labbra, dorso delle mani, avambracci, spalle e collo) caratterizzata da un'ipercheratosi aderente, principalmente dovuto all'effetto cumulativo delle radiazioni solari sulla cute.¹ Il rischio di sviluppare la cheratosi attinica è maggiore nei soggetti con fenotipo chiaro e aumenta all'avanzare dell'età.² Picato nella formulazione da 150 µg/g gel (contenente 70 µg di Ingenolo mebutato) deve essere applicato una volta al giorno sull'area interessata per 3 giorni consecutivi mentre nella formulazione da 500 mcg/g gel (contenente 235 mcg di Ingenolo mebutato) deve essere applicato una volta al giorno sull'area interessata per 2 giorni consecutivi; l'effetto terapeutico ottimale per entrambi i dosaggi può essere valutato circa 8 settimane dopo il trattamento.

Il meccanismo d'azione di Ingenolo mebutato deve essere ancora completamente caratterizzato. Modelli in vivo ed in vitro hanno mostrato un duplice meccanismo d'azione degli effetti dell'Ingenolo mebutato: 1) induzione di morte cellulare localizzata alle lesioni 2) promozione di una risposta infiammatoria caratterizzata da produzione locale di citochine proinfiammatorie e chemochine e infiltrazione di cellule immunocompetenti.³

Durante la valutazione della domanda iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio, si è tenuto conto del potenziale di Picato di indurre il cancro della pelle. Nel 2017, facendo seguito ai primi dati emersi dallo studio LP0105-1020 che ha messo a confronto Ingenolo mebutato gel con un veicolo di controllo (gel senza principio attivo), il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Picato è stato aggiornato con l'aggiunta dell'informazione circa un eccesso di tumori benigni della pelle (cheratoacantoma).⁴ Inoltre, I risultati preliminari dello studio di sicurezza a lungo termine LP0041-63, tuttora in corso, hanno evidenziato una maggiore incidenza del carcinoma a cellule squamose nel braccio trattato con Ingenolo mebutato rispetto al braccio trattato con Imiquimod.⁵ Inoltre, una meta-analisi

di quattro studi sul composto correlato Ingenolo disoxate (un trattamento non autorizzato studiato per la cheratosi attinica) dopo 14 mesi, ha mostrato un incremento del cancro della pelle (l'incidenza di tutti i tipi di tumori, compresi carcinoma basocellulare, malattia di Bowen e carcinoma a cellule squamose) nel gruppo attivo rispetto al veicolo di controllo.⁶

L'AIFA in accordo con l'Agenzia Europea ed il titolare di AIC "LEO Pharma" pubblica il 23 Settembre 2019 una nota informativa importante sulla segnalazione di casi di carcinoma a cellule squamose in pazienti trattati con Ingenolo mebutato e dell'aumento dell'incidenza di cancro della pelle.⁷ Pertanto:

- Sono stati segnalati casi di carcinoma a cellule squamose in pazienti trattati con Ingenolo mebutato e alcuni studi clinici mostrano un aumento dell'incidenza di cancro della pelle
- Gli operatori sanitari devono consigliare ai pazienti di prestare attenzione all'eventuale sviluppo di lesioni cutanee e di rivolgersi immediatamente al medico nel caso in cui si sviluppino tali lesioni
- Inoltre, Ingenolo mebutato deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi di cancro della pelle.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Picato sarà aggiornato per includere un'avvertenza sulle segnalazioni di carcinoma basocellulare, malattia di Bowen e carcinoma a cellule squamose, e per raccomandare che Picato venga usato con cautela nei pazienti con anamnesi di cancro cutaneo.

Questa nota fa seguito ad una rivalutazione del profilo beneficio/rischio di Picato avviata dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) il 6 Settembre 2019 sulla base di una revisione approfondita di tutti i dati di letteratura disponibili compresi gli studi in corso disponibili.⁸ La revisione è condotta dal Comitato Europeo per la valutazione dei Rischi in Farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee-PRAC), comitato responsabile della valutazione delle questioni di sicurezza, valuterà l'impatto dei dati sul rapporto rischio/beneficio di Picato e raccomanderà se l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale nell'UE debba essere modificata. Le raccomandazioni del PRAC saranno quindi trasmesse al Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP), responsabile delle questioni relative ai medicinali per uso umano, che adotterà un parere. L'ultima fase della procedura di revisione è l'adozione da parte della Commissione Europea di una decisione

giuridicamente vincolante applicabile in tutti gli Stati Membri dell'UE.

La NII conclude ricordando che **Picato è sottoposto a monitoraggio addizionale per permettere la rapida**

identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta in conformità al sistema di segnalazione spontanea nazionale

FARMACO PA/SPECIAITÀ:	INGENOLO MEBULATO, PICATO®
CLASSE ATC	Do6BX02 - Chemioterapici per uso topico/Altri chemioterapici
FORMA FARMACEUTICA	GEL USO CUTANEO
VIA DI SOMMINISTRAZIONE TERAPIA	DERMATOLOGICA
CLASSE DI RIMBORSABILITÀ	A
RICETTA	RRL
NOTE DI PRESCRIZIONE AIFA	95
MONITORAGGIO ADDIZIONALE	SI

BIBLIOGRAFIA

1. Marks R et al. Nonmelanotic skin cancer and solar keratoses. The quiet 20th century epidemic. *Int J Dermatol.* 26:201-5,1987.
2. Casari A. et al. Actinic Keratosis and Non-Invasive Diagnostic Techniques: An Update. *Biomedicines.* 6: 8. 2018.
3. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: Picato®
4. Efficacy and Safety of Ingenol Mebutate Gel 0.06% When Applied Once Daily for 2, 3 or 4 Consecutive Days to a Treatment Area of Approximately 250 cm² on Trunk and Extremities in Subjects With Actinic Keratosis. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01998984>
5. Risk of Squamous Cell Carcinoma on Skin Areas Treated With Ingenol Mebutate Gel, 0.015% and Imiquimod Cream, 5%: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01926496>
6. Trial to Compare the Incidence of Squamous Cell Carcinoma (SCC) and Other Skin Neoplasia on Skin Areas Treated With Ingenol Disoxate Gel or Vehicle Gel for Actinic Keratosis on Face and Chest or Scalp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03115476?cond=ingenol&draw=1&rank=25>
7. Nota Informativa Importante per medicinali a base di ingenolo mebutato “Picato® (ingenolo mebutato) - Usare con cautela nei pazienti con anamnesi di cancro della pelle” (23/10/2019) <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/nota-informativa-importante-su-picato-ingenolo-mebutato>
8. The review of Picato under Article 20 of Regulation (EC). No. 726/2004. EMA/484093/2019 https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/picato-article-20-referral-review-started_.pdf

Contraccettivi ormonali* nuova avvertenza relativa al comportamento suicidario e come possibile conseguenza della depressione.

I contraccettivi ormonali sono usati principalmente per la prevenzione della gravidanza. Sono autorizzati in Italia nelle forme farmaceutiche compresse, cerotto transdermico, dispositivo vaginale, dispositivo intrauterino, impianto per uso sottocutaneo ed anello vaginale. La forma farmaceutica in compresse è il metodo più efficace e più utilizzato per il controllo della fertilità. Si stima che in Italia circa il 20,6% delle donne di età tra i 15 e i 45 anni in unioni stabili che ne facciano uso abituale e sicuramente in maniera più limitata rispetto agli altri paesi del nord europa.¹ La sua diffusione e il suo crescente impiego tra i sistemi di contraccezione e dovuto alla semplicità di impiego, la buona tollerabilità e accettabilità sul piano psicologico, nonché la rapida reversibilità allo “status quo ante” una volta interrotta l’assunzione dal punto di vista farmacologico, i più comuni contraccettivi orali contengono una combinazione di due ormoni: un estrogeno (etinilestradiolo) con un dosaggio variabile tra 20-50 microgrammi e un progestinico (levonorgestrel, desogestrel o gestodene). In relazione al tipo di associazione, alla concentrazione di estrogeno e progestinico ed anche in base a quando i contraccettivi orali sono stati sviluppati ed autorizzati per l’uso, si possono classificare per “generazioni”: di prima generazione (composte da dosaggi elevati dei due ormoni con un maggior rischio di effetti collaterali), di seconda generazione (contenenti dosaggi ridotti di estroprogestinici, presentano migliore compliance e tollerabilità) e di terza generazione (concentrazioni ormonali ulteriormente ridotte e impiego di nuovi progestinici quali gestodene e desogestrel).

L’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) il **15 Novembre 2019** ha pubblicato una Nota Informativa Importante in merito ad una nuova avvertenza relativa al comportamento suicidario e al suicidio come possibili conseguenze della depressione.²

La nuova avvertenza si basa sui dati di due studi danesi pubblicati su JAMA Psychiatry³ e sull’American Journal of Psychiatry.⁴ La Danimarca pertanto ha evidenziato un potenziale segnale tra il suicidio e l’uso dei contraccettivi ormonali presentando al PRAC (Pharmacovigilance Risk

Assessment Committee) l’istanza di ulteriori approfondimenti sul segnale.

Il “segnale” in farmacovigilanza è un’informazione che suggerisce una nuova potenziale associazione causale, o un nuovo aspetto di una associazione nota tra un medicinale e un evento o gruppo di eventi, che è ritenuta essere sufficientemente possibile da giustificare ulteriori approfondimenti.⁵ Questi approfondimenti sono stati eseguiti e il PRAC ha decretato le sue raccomandazioni.⁶

Gli autori dei due lavori hanno valutato l’associazione tra l’uso di contraccettivi ormonali e tentativo di suicidio e suicidio come possibile conseguenza della depressione in studi prospettico di coorte su donne danesi senza precedenti diagnosi psichiatriche.

Il primo riguarda uno studio di coorte prospettico danese, su scala nazionale di oltre 1 milione di donne e adolescenti dai 15 ai 34 anni (età media 24.4 anni) seguite dal 1° gennaio 2000 a dicembre 2013 senza diagnosi precedente di depressione.³ I risultati sono basati sull’incrocio dei dati provenienti dal registro nazionale di prescrizioni con quelli del registro centrale di ricerca psichiatrica. Lo studio evidenzia un rischio maggiore sia come primo utilizzo di antidepressivo che come prima diagnosi di depressione tra gli utilizzatori di diversi tipi di contraccezione ormonale, inoltre l’analisi raggruppata per età ha evidenziato un aumento nel rischio nelle adolescenti rispetto a quelle della stessa età che non usano contraccettivi orali.

Il secondo studio riguarda una pubblicazione condotta dagli stessi autori danesi basato sull’incrocio di diversi registri nazionali (database linkage) “Danish Sex Hormone Register Study”, The “Psychiatric Central Research Register”, “Cause of Death Register”, “National Health Register” e il registro nazionale delle prescrizioni.⁴ I registri hanno fornito informazioni aggiornate circa l’uso della contraccezione ormonale associato al tentativo di suicidio, suicidio, diagnosi psichiatriche o l’uso di antidepressivi durante il periodo di osservazione. Sono stati stimati rapporti di rischio adeguati per tentato suicidio e suicidio per gli utenti di contraccezione ormonale rispetto a quelli che non hanno mai usato la contraccezione ormonale. Lo studio è stato

condotto su quasi mezzo milione donne che compivano 15 anni tra il 1996 e il 2013 seguendole in media per 8,3 anni (3,9 milioni di persone-anno) e con un'età media di 21 anni. Durante il *follow-up* sono stati identificati 6.999 primi tentativi di suicidio e 71 suicidi. Rispetto alle donne che non hanno mai usato contraccettivi ormonali, il rischio relativo tra gli utilizzatori di contraccettivi ormonali è stato di 1,97 (IC 95% =1,85–2,10) per tentato suicidio e 3,08 (IC 95% = 1,34–7,08) per suicidio. Stratificando per età si riscontra che il rischio di tentato suicidio saliva a 2.06 (95% CI=1.92–2.21) per la fascia più giovane dai 15-19 anni.

Le stime del rischio di tentato di suicidio variavano anche in funzione del tipo di contraccettivo, il Rischio Relativo è stato 1,91 (IC 95% = 1,79–2,03) per i prodotti combinati orali, 2,29 (IC 95% = 1,77–2,95) per i prodotti solo per progestinico orale, 2,58 (IC 95% = 2,06–3,22) per i vaginali e 3,28 (IC 95% = 2,08–5,16) per patch. L'associazione tra uso contraccettivo ormonale e un primo tentativo di suicidio raggiungeva il picco dopo 2 mesi di utilizzo. Le conclusioni dello studio hanno confermato che l'uso della contraccezione ormonale era positivamente associato al tentativo di suicidio e al suicidio. Per le donne adolescenti il rischio relativo era più elevato e il tasso di rischio al suicidio aumentava con la terapia contraccettiva.

Nelle informazioni sul prodotto, “Alcuni disturbi psichiatrici” erano già presenti tra gli effetti indesiderati. A seguito dei dati riportati in letteratura il Riassunto delle caratteristiche del Prodotto (RCP), il punto 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego” è in aggiornamento con una nuova avvertenza: **L'umore depresso e la depressione sono effetti indesiderati ben noti dell'uso di contraccettivi ormonali (paragrafo 4.8 RCP). La depressione può essere grave ed è un fattore di rischio ben noto per il comportamento suicidario e il suicidio. Alle donne va consigliato di contattare il medico in caso di cambiamenti d'umore e sintomi depressivi, anche se insorti poco dopo l'inizio del trattamento.**

Il foglietto illustrativo al punto 2 “Avvertenze e precauzioni” riporteranno: Alcune donne che usano contraccettivi ormonali hanno segnalato depressione o umore depresso. La depressione può essere grave e a volte può portare a pensieri suicidari. Se si verificano cambiamenti d'umore e sintomi depressivi, si rivolga al più presto al medico per ricevere ulteriori consigli medici.

A seguito dei dati riportati in letteratura le Agenzie Regolatorie hanno concordato con i titolari dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio dei medicinali contenenti contraccettivi orali di inviare a tutti gli operatori sanitari la seguente comunicazione:

- L'umore depresso e la depressione sono effetti indesiderati noti associati all'uso dei contraccettivi ormonali. La depressione può essere grave ed è un noto fattore di rischio per l'insorgenza di comportamento suicidario e suicidio.

- A conclusione della valutazione del segnale di sicurezza condotta a livello europeo, relativo al rischio di comportamento suicidario e suicidio, associati a depressione, in pazienti che utilizzano contraccettivi ormonali, è stato deciso l'aggiornamento delle informazioni sul prodotto dei contraccettivi ormonali con una nuova avvertenza.

- Le pazienti devono essere informate sulla necessità di contattare il proprio medico in caso di cambiamenti d'umore e sintomi depressivi, anche se questi si verificano poco dopo l'inizio del trattamento.

A causa di queste nuove avvertenze è opportuno contattare il medico in caso di cambiamenti d'umore e sintomi depressivi, anche se insorti poco dopo l'inizio del trattamento. Inoltre è bene segnalare, da parte degli operatori sanitari, “le reazioni avverse sospette che si possono verificare dopo l'autorizzazione di un medicinale”. In questo modo è possibile garantire un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

BIBLIOGRAFIA

1. Documento ISTAT “la salute riproduttiva della donna”2017: <https://www.istat.it/it/files/2018/03/La-salute-riproduttiva-della-donna.pdf>
2. Nota Informativa Importante sui contraccettivi ormonali “Informazioni di sicurezza sui contraccettivi ormonali: nuova avvertenza relativa al comportamento suicidario e al suicidio come possibili conseguenze della depressione.” (15/11/2019) <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-sui-contraccettivi-ormonali> .
3. Skovlund, C. W., Mørch, L. S., Kessing, L. V., Lidegaard, O. 2016. Association of hormonal contraception with depression. *JAMA Psychiatry*, 73, 1154-1162
4. Lidegaard, O. 2017. Association of hormonal contraception with suicide attempts and suicides. *Am J Psychiatry*, appiajp201717060616
5. <https://www.aifa.gov.it/segnali-di-farmacovigilanza>
6. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-1-4-october-2018-prac-meeting_en.pdf

FARMACO PA/SPECIAITÀ:	Contraccettivi ormonali*
CLASSE ATC	G02BA03,G02BB01, G03AA06 ,G03AA07, G03AA07, G03AA09, G03AA10, G03AA10, G03AA11, G03AA12, G03AA13, G03AA16, G03AB06, G03AB08, G3AC08, G03AC09, G03AD01, G03CA01, G03DA02, G03DB04, G03DC02, G03FA01, G03FA04, G03FA11, G03FA17, G03FB, G03FB05, G03FB09, G03FB12, G03HB01
FORMA FARMACEUTICA	Cpr / Disp.vaginale /Disp.intrauterino/Cerotto Transdermico
VIA DI SOMMINISTRAZIONE	Os/Intravaginale/Transdermica
CLASSE DI RIMBORSABILITÀ	A/C
RICETTA	RR/RNR
NOTE DI PRESCRIZIONE AIFA	NO
MONITORAGGIO ADDIZIONALE	NO

* chlormadinone, estradiol; chlormadinone acetate, ethinylestradiol; conjugated estrogens, medrogestone; conjugated estrogens, medroxyprogesterone acetate; conjugated estrogens, norgestrel; cyproterone, ethinylestradiol; cyproterone acetate, estradiol valerate; desogestrel; desogestrel ,ethinylestradiol; dienogest, estradiol 23; dienogest, ethinylestradiol; drospirenone, estradiol; drospirenone, ethinylestradiol; estradiol, estriol, levonorgestrel; estradiol, gestodene; estradiol, levonorgestrel; estradiol, medroxyprogesterone acetate; estradiol, nomegestrol acetate; estradiol, norethisterone; estradiol, norgestimate; estradiol (17-beta), progesterone; estradiol (17-beta), trimegestone; estradiol valerate, norgestrel; ethinylestradiol, etonogestrel; ethinylestradiol, etynodiol; ethinylestradiol, gestodene24; ethinylestradiol, gestodene 25; ethinylestradiol, levonorgestrel; ethinylestradiol, lynestrenol; ethinylestradiol, norethisterone ; ethinylestradiol, norgestimate; ethinylestradiol, norgestrel; etonogestrel; levonorgestrel, ethinylestradiol; ethinylestradiol26 (NAP); levonorgestrel (NAP); medroxyprogesterone (NAP); mestranol, norethisterone; nomegestrol; nomegestrol acetate, estradiol; norelgestromin, ethinyl estradiol; norethisterone.

METOTREXATO: Raccomandazioni per evitare errori di dosaggio potenzialmente fatali usato per il trattamento di malattie infiammatorie

Il Metotrexato è autorizzato in tutti gli Stati membri dell'Unione Europea ed è indicato nel trattamento del cancro come la leucemia linfoblastica acuta (LLA) e nel trattamento di varie condizioni infiammatorie, tra cui l'artrite reumatoide,¹ l'artrite idiopatica giovanile, la psoriasi, e l'artrite psoriasica nonché come terapia complementare a risparmio di steroidi nel morbo di Crohn. I medicinali contenenti metotrexato sono disponibili in diverse formulazioni farmaceutiche: orali, parenterali o sottocutanee. Alle due diverse indicazioni è associato un regime di somministrazione diverso:

- per il trattamento del cancro possono essere utilizzati vari regimi di somministrazione, compresa la dose giornaliera.
- per il trattamento di malattie autoimmuni che richiedono una terapia immunosoppressiva, come l'artrite reumatoide, la psoriasi, il morbo di Crohn e altre malattie autoimmuni, viene prescritto sotto forma di singola dose, una volta alla settimana.

Nonostante in passato siano già state adottate misure di mitigazione del rischio per questo principio attivo, sono state registrate altre segnalazioni di sovradosaggio con esito grave e talvolta mortale, in pazienti che inavvertitamente assumevano il medicinale su base giornaliera anziché settimanale per le indicazioni che richiedono una somministrazione settimanale. Pertanto, è stata avviata la revisione del medicinale il 22 marzo 2018 su richiesta della Spagna, ai sensi dell'art. 31 della direttiva 2001/83/CE, sulla base dei dati di farmacovigilanza, richiedendo al PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) di valutare le cause alla radice e l'impatto del rischio di errori terapeutici sul rapporto rischio/beneficio delle formulazioni di metotressato. La valutazione scientifica condotta dal PRAC parte dalla letteratura scientifica, infatti una revisione sistematica di 74 pubblicazioni evidenzia che il 47 % di tutti gli errori terapeutici gravi è stato causato solo da sette classi di farmaci, fra cui il metotressato in cima alla lista con una percentuale maggiore di errori terapeutici.²

Mr Grissinger, Direttore di "Error Reporting Programs" all'Institute for Safe Medication Practices (ISMP) in Horsham-Pennsylvania, rileva da vari progetti scientifici, che nonostante le numerose misure di attenuazione del rischio, la terapia con metotrexato continua a essere legata a gravi errori terapeutici.³ Pertanto il PRAC ha effettuato le sue valutazioni prendendo in esame tutte le segnalazioni per il periodo compreso tra il 1° gennaio 2013 e il 31 marzo 2018 provenienti dalla banca dati EudraVigilance di casi relativi a un utilizzo giornaliero involontario invece che settimanale di medicinali contenenti metotrexato, comprese le segnalazioni prive di eventi avversi, valutando tutti i dati forniti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali contenenti metotrexato, Analizzando i dati di letteratura, ed infine valutando il feedback ricevuto dalle associazioni dei professionisti in campo sanitario per ricevere ulteriori informazioni sulle cause principali degli errori.⁴

Dai dati raccolti, il PRAC riscontra che gli errori terapeutici possono verificarsi in tutte le fasi del processo terapeutico, dalla prescrizione alla somministrazione e individua diverse ragioni per il verificarsi di errori terapeutici. Infatti l'ambiguità dovuta al fatto che il medicinale è stato autorizzato in diverse indicazioni con diversi regimi posologici, la mancanza di avvertenze chiare e visibili riguardanti il regime posologico settimanale sulla confezione e l'uso di imballaggi sfusi sono state individuate come cause principali di errori terapeutici.

In data 11 luglio 2019 il PRAC ha adottato una raccomandazione che è stata poi esaminata dal CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use).

In seguito il 22 agosto 2019 l'EMA ha raccomandato nuove misure per prevenire errori gravi e potenzialmente fatali legati ad errori di dosaggio nel trattamento di malattie infiammatorie croniche come l'artrite reumatoide, la psoriasi e la malattia di Crohn.

In data 22 Novembre 2019, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ha pubblicato una Nota informativa Importante in accordo con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali a base di metotrexato riportando quanto segue:⁵

- Sono stati segnalati errori di dosaggio con gravi conseguenze, inclusi decessi, quando il metotrexato destinato a un utilizzo una volta alla settimana per il trattamento delle malattie infiammatorie è stato invece impiegato quotidianamente.
- Solo i medici con esperienza nell'uso di medicinali contenenti metotrexato devono prescriberli.
- Gli operatori sanitari che prescrivono o dispensano metotrexato per malattie infiammatorie devono:
 - fornire al paziente / persona che fornisce assistenza le istruzioni di dosaggio complete e chiare sul suo impiego una volta alla settimana;
 - verificare attentamente in occasione di ogni nuova prescrizione / somministrazione che il paziente / persona che fornisce assistenza comprenda che il medicinale deve essere usato una volta alla settimana;
 - decidere insieme al paziente / persona che fornisce assistenza in quale giorno della settimana il paziente assumerà metotrexato;
 - informare il paziente / persona che fornisce assistenza

segni di sovradosaggio e istruirlo/a a rivolgersi immediatamente al medico in caso di sospetto sovradosaggio.

Pertanto le nuove misure per prevenire errori di dosaggio sono avvertenze ben evidenti sul confezionamento esterno e interno e aggiornamenti del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e del Foglio Illustrativo. Per le formulazioni orali, gli operatori sanitari riceveranno materiali educazionali e in ogni confezione sarà presente una scheda per il paziente. Inoltre, le compresse saranno disponibili soltanto in confezioni in blister.

La nota conclude invitando alla segnalazione di tutte le reazioni avverse sospette e qualsiasi errore terapeutico tramite il sistema nazionale di segnalazione spontanea dell'Agenzia Italiana del Farmaco seguendo le istruzioni che si trovano sul sito AIFA <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse> che rimanda a una pagina col titolo "Segnalazioni reazioni avverse" in cui sono spiegate le modalità per fare una segnalazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Singh JA, et al. update of the 2008 American College of Rheumatology (ACR) recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologics in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Care Res* 2012, 64:625-639. 2012
2. Saedder E.A et al. Identifying High-Risk Medication: A Systematic Literature Review. *Eur J Clin Pharmacol*. 70:637-45, 2014.
3. Grissinger M. Severe Harm and Death Associated With Errors and Drug Interactions Involving Low-Dose Methotrexate. *P T*. 2018 Apr;43(4):191-248.
4. EMA Scientific conclusions ANNEX II https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/methotrexate-article-31-referral-annex-ii_en.pdf
5. Nota Informativa Importante per medicinali a base di METOTREXATO "Raccomandazioni per evitare errori di dosaggio potenzialmente fatali quando si usa metotrexato per il trattamento di malattie infiammatorie" (22/11/2019) <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-metotrexato-usato-per-il-trattamento-di-malattie-infiammatorie>

INCRELEX® (mecasermina): Rischio di neoplasia benigna e maligna

La Mecasermina è un **fattore di crescita insulino-simile di tipo I umano** (rhIGF-1) prodotto con tecnologia del DNA ricombinante. L'IGF-1 è composto da 70 aminoacidi in una catena singola con tre ponti di solfuro intramolecolari e peso molecolare di 7649 dalton. La sequenza aminoacidica del prodotto è identica a quella dell'IGF-1 umano endogeno. La proteina rhIGF-1 è sintetizzata in batteri (*E. coli*), che sono stati modificati tramite l'aggiunta del gene per l'IGF-1 umano. Il fattore di crescita insulino-simile di tipo I (IGF-1) è il principale mediatore ormonale della crescita staturale e gioca un ruolo importante nelle prime decadi di vita nello sviluppo normale e nella crescita fungendo da regolatore chiave della proliferazione cellulare e da inibitore dell'apoptosi cellulare e della necrosi. In circostanze normali, l'ormone somatotropo (GH) si lega al suo recettore nel fegato e in altri tessuti, stimolando la sintesi/secrezione di IGF-1. Nei tessuti bersaglio il recettore di Tipo 1 dell'IGF-1, che è omologo del recettore dell'insulina, viene attivato dall'IGF-1, portando alla trasduzione intracellulare del segnale che stimola molteplici processi che portano alla crescita.¹

Mecasermina è stata approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 2005 e dalla European Medicines Agency (EMA) nel 2007 per il trattamento del deficit di accrescimento in bambini e adolescenti dai 2 ai 18 anni con confermato deficit primario grave del fattore di crescita insulino-simile di tipo I (IGFD primario) e, in fase di somministrazione non deve essere superata la dose massima di 0,12mg/Kg due volte al giorno.¹

La valutazione clinica del farmaco si basa principalmente su uno studio condotto su 76 bambini con deficit di IGF-1 severo.² L'IGF-1 ricombinante è stato somministrato per via sottocutanea a dosi comprese tra 60 e 120 mcg/kg due volte al giorno. I bambini con una età media di 7 anni, 61% maschi, presentavano una statura particolarmente bassa (85 cm, SDS per l'altezza - 6,7), crescita lenta (velocità di crescita di 2,8 cm/anno), ridotte concentrazioni ematiche di IGF-1 (21,9 ng/ml) e normale secrezione di ormone somatotropo. Il tasso di crescita era in media di 2,8 cm prima del trattamento salendo ad 8,0 cm nel primo anno di trattamento. L'efficacia della Mecasermina è risultata dose-dipendente, infatti nei bambini trattati con dosi tra 100 e 120 mcg/kg BID, nel 1° anno, la velocità di crescita media è stata di circa 8,7 cm/anno.² Le reazioni avverse più comuni sono state ipoglicemia e ipertrofia tonsillare/adenoidica.

L' AIFA in accordo con l'Agenzia Europea ed il titolare di AIC, pubblica il **02 dicembre 2019** una Nota Informativa Importante relativa a un aggiornamento sulla sicurezza di Increlex® (Mecasermina). Nella Nota, si informa che sono stati osservati in fase post-autorizzativa nuovi casi di neoplasie benigne e maligne in bambini e adolescenti trattati con Mecasermina. I casi segnalati hanno mostrato un'alta eterogeneità tra loro; sono state riportate anche neoplasie maligne raramente osservate nei bambini. ³ Pertanto, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e l'IPSEN Pharma riassumono quanto segue:

- **Casi di neoplasie benigne e maligne sono stati osservati nel post-marketing in bambini e adolescenti che sono stati trattati con Mecasermina.**
- **Il trattamento con Mecasermina deve essere definitivamente interrotto se si sviluppa una neoplasia benigna o maligna, e devono essere adottate le appropriate cure mediche specialistiche.**
- **Mecasermina è controindicata nei bambini e negli adolescenti con una neoplasia attiva o sospetta, oppure in qualsiasi condizione o storia clinica che aumenti il rischio di neoplasia benigna o maligna.**
- **Mecasermina deve essere impiegata esclusivamente per il trattamento del deficit primario grave di IGF-1 e non deve essere superata la dose massima di 0,12mg/Kg due volte al giorno. I dati disponibili suggeriscono che il rischio di neoplasia possa essere più elevato per i pazienti a cui viene somministrata Mecasermina senza un deficit di IGF-1, o che ricevono Mecasermina in dosi superiori a quelle raccomandate, determinando un aumento del valore di IGF-1 oltre i livelli normali.**

Non sono stati riportati in letteratura recente casi di neoplasie in corso di trattamento con Mecasermina e, il ruolo cancerogeno del trattamento a lungo termine non è del tutto noto. L'effetto mitogeno dell' IGF-1 potrebbe essere mediato attraverso all'attivazione dei recettori bersaglio tirosin-chinasici con conseguente trasduzione del segnale RAS/RAF/MEK/MAPK e PI3K/AKT nelle cellule bersaglio.⁴ L'attivazione di queste vie intracellulari svolgono un ruolo significativo nella proliferazione, differenziazione cellulare e metabolismo cellulare. Lo squilibrio dell'asse IGF ha dimostrato giocare un ruolo critico nella carcinogenesi di diversi tumori umani.⁵ Attualmente sono in corso studi clinici post autorizzativi per la valutazione dell'efficacia e

sicurezza del trattamento a lungo termine con Increlex® mostrando risultati simili agli studi clinici randomizzati e controllati.⁶

La Nota Informativa Importante riporta che gli operatori sanitari dovrebbero segnalare tutte le reazioni avverse permettendo in tale modo un monitoraggio continuo del

rapporto beneficio/rischio del medicinale nelle normali condizioni di impiego includendo anche gli errori terapeutici.

Increlex è sottoposto a monitoraggio addizionale e questo consente ancor più una rapida identificazione delle nuove informazioni di sicurezza.

FARMACO PA/SPECIAITÀ:	MECASERMINA/ INCRELEX®
CLASSE ATC	H01AC03-Ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi /Somatotropina e analoghi
FORMA FARMACEUTICA	SOLUZIONE INIETTABILE
VIA DI SOMMINISTRAZIONE	SOTTOCUTANEA
CLASSE DI RIMBORSABILITÀ	H
RICETTA	RNRL
NOTE DI PRESCRIZIONE AIFA	NO
MONITORAGGIO ADDIZIONALE	si

BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: INCRELEX®
2. Chernausek SD *et al.* Long-term treatment with recombinant insulin-like growth factor (IGF-1) in children with severe IGF-1 deficiency due to growth hormone insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*; 92:902-910. 2007
3. Nota Informativa Importante per medicinali a base di mecasestermina "Nota Informativa Importante su INCRELEX (mecasermina)." (11/12/2019) <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-increlex-mecasermina->.
4. Annunziata M, Granata R, Ghigo E. The IGF system. *Acta Diabetol.* 48:1-9. 2011
5. Kasprzak A, Kwasniewski W, Adamek A, Gozdicka-Jozefiak A. Insulin-like growth factor (IGF) axis in cancerogenesis. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 772:78-104. 2017
6. Peter Bang *et al*; Effectiveness and Safety of rhIGF-1 Therapy in Children: The European Increlex® Growth Forum Database Experience. *Horm Res Paediatr*, 83:345-357. 2015

Revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale orfano per uso umano Lartruvo® (Olaratumab)

Lartruvo® (Olaratumab), è un anticorpo monoclonale antagonista del recettore α per il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR α). Nel novembre 2016 Lartruvo è stato autorizzato, con procedura condizionata ai risultati di uno studio di fase III (ANNOUNCE), per il trattamento degli adulti con sarcoma avanzato dei tessuti molli ed è indicato in associazione alla doxorubicina in pazienti che non possono essere sottoposti a chirurgia o radioterapia e che non sono stati precedentemente trattati con doxorubicina.¹ Rimborsabile in Italia dal 05/08/2017 (GU n.169 del 21-7-2017) e sottoposto a Registro di Monitoraggio Aifa.¹

I sarcomi dei tessuti molli (STM) sono tumori che insorgono nei muscoli, tendini, sinovie, tessuto adiposo e tessuti connettivi in genere. I STM dell'adulto sono tumori rari e la loro incidenza globale è intorno a 3-5 casi/100.000 abitanti anno. Esistono più di 50 tipi istologici diversi con caratteristiche biologiche specifiche e comportamenti distinti. Si tratta di una malattia debilitante e pericolosa per la vita, con un alto tasso di mortalità ed è responsabile di circa il 2% di tutti i decessi per cancro.^{2,3}

Il trattamento più comune per il STM nei primi stadi è la chirurgia, alla quale segue la radioterapia e la chemioterapia. Nel 40-60% dei pazienti il STM raggiunge uno stadio avanzato della malattia e solo la metà di questi, con le cure attualmente disponibili, vivono più di 5 anni.³

La doxorubicina, un farmaco chemioterapico, rappresenta la prima linea di trattamento standard di cura per STM avanzati e inoperabili, ma i tassi di risposta sono solo del 15%.^{3,4}

Essendo il sarcoma dei tessuti molli una malattia rara, nel 2015 il Comitato per i Medicinali Orfani (COMP) ha dato la designazione di farmaco orfano ad OLARATUMAB (Lartruvo®) che ha ottenuto, così, per 10 anni l'esclusiva sul mercato e la riduzione delle tasse previste per le domande di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC).⁵

Uno studio randomizzato di fase II condotto, solo negli Stati Uniti, con Lartruvo® ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza globale nel sarcoma dei tessuti molli portando ad una approvazione accelerata da parte della Food and Drug Administration (FDA) e all'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata da parte dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) nel novembre 2016. Lo studio, che ha coinvolto 133 pazienti con più di 25 diversi sottotipi di STM metastatici, ha valutato la sopravvivenza globale, la

sopravvivenza libera da progressione di malattia e il tasso di risposta globale. I pazienti trattati con Lartruvo in combinazione con doxorubicina hanno registrato una sopravvivenza mediana maggiore (26,5 mesi vs 14,7 mesi) una sopravvivenza mediana libera da progressione di malattia (8,2 mesi vs 4,4 mesi) e una riduzione del tumore (18,2% vs 7,5%) rispetto ai pazienti trattati con la sola doxorubicina.

Tali dati, però, risultavano limitati a causa del ridotto numero di pazienti inclusi nello studio principale che supportava l'autorizzazione.⁵ L'approvazione definitiva, pertanto, è stata subordinata alla verifica del beneficio clinico in uno studio di fase III (studio ANNOUNCE).

I risultati preliminari di questo studio non hanno confermato una maggiore sopravvivenza globale nei pazienti trattati con Lartruvo-doxorubicina rispetto al trattamento con doxorubicina da sola. Pertanto l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), facendo seguito alla nota EMA del 23/01/2019⁶ con la quale nessun nuovo paziente avrebbe dovuto iniziare il trattamento con il medicinale, comunica il risultato dello studio post-autorizzativo⁷ e la chiusura del Registro Lartruvo⁸ invitando gli utenti all'inserimento, sulla piattaforma web, delle singole prescrizioni e dispensazioni effettuate dal 05/08/2017 al 12/02/2019.⁹

Il testo pubblicato da EMA recitava che:⁶

“Il risultato dello studio post-autorizzativo richiesto non ha confermato il beneficio clinico di olaratumab nell'indicazione approvata.

Lo studio di fase 3 (ANNOUNCE) di Lartruvo in combinazione con doxorubicina in pazienti con sarcoma dei tessuti molli (STM) in fase avanzata o metastatica non ha confermato il beneficio clinico di lartruvo in combinazione con doxorubicina rispetto a doxorubicina, uno standard di trattamento. Di conseguenza, a nessun nuovo paziente deve essere prescritto Lartruvo.

Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza durante lo studio e il profilo di sicurezza era comparabile tra i bracci di trattamento.”⁶

Nello specifico, lo studio, non ha raggiunto l'obiettivo primario di prolungare la sopravvivenza nella popolazione complessiva (HR: 1,05; mediana 20,4 vs 19,8 mesi rispettivamente per Lartruvo + doxorubicina e doxorubicina) e nella sotto-popolazione con leiomiomasarcoma (LMS) (HR: 0,95; mediana 21,6 vs 21,9 mesi

rispettivamente per Lartruvo + doxorubicina e per doxorubicina).

Non vi è stato alcun beneficio clinico negli obiettivi secondari di efficacia (sopravvivenza libera da progressione nella popolazione totale: HR 1,23; mediana 5,4 mesi vs 6,8 mesi rispettivamente per Lartruvo + doxorubicina e per doxorubicina).⁶ Pertanto l'EMA in data 19 luglio 2019 **REVOCA** l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano Lartruvo® (olaratumab) ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio. Pertanto l'AIFA comunica che, nel caso in cui il medico ritenga necessario, nell'interesse del paziente, proseguire il trattamento con il medicinale è possibile accedere al programma di uso terapeutico di Lartruvo in associazione a doxorubicina (DM 07/09/2017).¹¹

Consultando il Sistema Informatico Sanitario Regionale (EDOTTO) è stato estrapolato un report con focus sul numero di assistiti ai quali è stato erogato olaratumab nel periodo 2017, 2018 e primo semestre 2019, possibili erogazioni di farmaci della classe ATC L01 diversi da

olaratumab somministrati successivamente all'ultima dispensazione dello stesso, eventuali date di decesso.

In Puglia sono stati trattati un totale di 17 pazienti, 1 all'inizio del 2017 e 16 nel 2018; di questi, 7 sono i pazienti ancora in trattamento nel primo semestre 2019. Il numero medio di fiale somministrate è stato 19 per paziente, corrispondente a poco più di 4 cicli di trattamento in 14 settimane (3,5 mesi). 3 pazienti (17,6%) hanno ricevuto gli 8 cicli di trattamento previsti dall'RCP ed hanno continuato la terapia fino al 2019, 4 pazienti hanno interrotto il trattamento e sono passati ad altri regimi terapeutici, infine 9 (53%) sono i pazienti deceduti durante il trattamento.

La durata media di trattamento emersa (3,5 mesi) risulterebbe ben lontana da quella riscontrata nello studio registrativo (8,2 mesi) che utilizzava come outcome la sopravvivenza libera da progressione e in accordo invece con i risultati dello studio ANNOUNCE. Auspicabile sarebbe verificare che tutti i pz siano stati inseriti nella piattaforma web dei Registri, come da nota AIFA del 14/02/2019 e valutare l' eventuale disallineamento dei dati di sicurezza presenti in RNF

BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto:Lartruvo®
2. AIOM/AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2017. http://www.registritumori.it/cms/sites/default/files/pubblicazioni/2017_nu_meridel_cancro_0.pdf
3. Schöffski P, et al. Soft tissue sarcoma: an update on systemic treatment options for patients with advanced disease. *Oncol Res Treat.* 37:355–362. 2014
4. Cornillie J et al. "Assessment of the platelet-derived growth factor receptor alpha antibody olaratumab in a panel of patient-derived soft tissue sarcoma xenografts." *BMC Cancer.* 19:724. 2019
5. Comunicazione AIFA sulla raccomandazione di un nuovo trattamento per il sarcoma dei tessuti molli da parte di EMA (03/10/2016) <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/ema-raccomanda-un-nuovo-trattamento-il-sarcoma-dei-tessuti-molli>
6. Comunicazione EMA su Lartruvo (olaratumab): "No new patients should start treatment with Lartruvo after study shows cancer medicine does not prolong life"(23/01/2019): <https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/no-new-patients-should-start-treatment-lartruvo-after-study-shows-cancer-medicine-does-not-prolong-life>
7. Nota Informativa Importante AIFA su Lartruvo (olaratumab) "LARTRUVO (olaratumab): il risultato dello studio post-autorizzativo richiesto non ha confermato il beneficio clinico di olaratumab nell'indicazione approvata", 28/01/2019 (<https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-lartruvo-olaratumab-1>)
8. Chiusura Registro LARTRUVO(28/01/2019)(<https://www.aifa.gov.it/-/chiusura-registro-lartruvo-nota-informativa-importante>)
9. Attivazione del Registro LARTRUVO (chiuso ai nuovi arruolamenti)(12/02/2019)(<https://www.aifa.gov.it/-/attivazione-del-registro-lartruvo-chiuso-ai-nuovi-arruolamenti->)
10. Comunicazione EMA su Lartruvo "L'EMA raccomanda la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale antitumorale Lartruvo"(19/07/2019)(https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lartruvo-article-20-referral-ema-recommends-withdrawal-marketing-authorisation-cancer-medicine_it.pdf)
11. Comunicazione AIFA esecutiva la Decisione della Commissione europea e programma di uso terapeutico di Lartruvo® in associazione a doxorubicina (01/08/2019) (<https://www.aifa.gov.it/-/access-program-lartruvo-olaratumab>)

Le ragazze fantasma che hanno brillato con il Radio

Radio dal Latino radius ,raggio fu scoperto da Marie Curie e da suo marito Pierre nel 1898 nella pechblenda/uranite un minerale radioattivo della Boemia settentrionale. Il radio è il più pesante di tutti i metalli alcalino terrosi ed è chimicamente simile al bario.

Studiando il minerale di pechblenda (da pitchblende=blenda picea- termine usato dai minatori tedeschi) i Curie ne rimossero l'uranio e scoprirono che il materiale restante era ancora radioattivo. Quindi separarono da questo una miscela che consisteva per lo più di bario, che alla fiamma dava un brillante colore rosso e delle linee spettrali che non erano mai state descritte prima. Nel 1902 il radio fu isolato puro, nella sua forma metallica, dai Curie e Andre Debierne attraverso l'elettrolisi di una soluzione pura di cloruro di radio con un catodo di mercurio e distillazione in atmosfera di idrogeno. Il 20 aprile di quell'anno venne comunicato l'avvenuto isolamento dell'elemento. I prodotti di decadimento del radio furono inizialmente battezzati Radio A, Radio B, Radio C, eccetera. In seguito si capì che erano altri elementi chimici, e precisamente: ^{222}Rn , ^{218}Pb , ^{214}Pb , ^{214}Bi , ^{214}Po , ^{210}Tl , ^{210}Pb , ^{210}Bi e ^{210}Po .

La radiazione prodotta dal radio è di tre tipi: raggi alfa, raggi beta e raggi gamma. Se viene mescolato con berillio si ha anche emissione di neutroni. A parità di massa, la radioattività emessa dal radio è oltre un milione di volte più intensa di quella dell'uranio. Il suo decadimento attraversa sette stadi ciascuno dei quali è a sua volta un isotopo instabile. Lo stadio finale del suo decadimento radioattivo è un isotopo del piombo. L'emivita (o tempo di dimezzamento) dell'elemento è infatti 1602 anni. Il numero di decadimenti radioattivi che si verificano nell'unità di

tempo di un secondo, viene detto attività del nuclide ed è misurata in Becquerel (Bq): $1 \text{ Bq} = 1 \text{ decadimento radioattivo al secondo}$. Appena preparato, il radio metallico puro è di colore bianco brillante, ma si annerisce se esposto all'aria, probabilmente per formazione di nitruro; è luminescente con un debole bagliore blu, e si corrode in acqua per formare idrossido di radio. La sua particolarità era la luminescenza verdognola e il calore dei suoi sali. Il radio sotto forma di cloruro di radio è usato in medicina per produrre gas radon, utile per la terapia di alcuni tipi di tumore.

L'isotopo 223 è utilizzato in medicina nucleare per la terapia delle metastasi ossee in pazienti affetti da carcinoma prostatico. Durante gli anni trenta si scoprì che i lavoratori esposti al radio nelle fabbriche che usavano vernice luminescente si ammalavano gravemente, per lo più di anemia e cancro alle ossa: in seguito a queste evidenze cliniche, l'uso del radio declinò rapidamente. Il radio infatti viene trattato dall'organismo come il calcio, e depositato nel tessuto osseo, dove la radioattività ne degrada il midollo e può indurre mutazioni nelle cellule ossee. L'aver maneggiato radio per anni è ritenuta la causa della prematura morte di Marie Curie. Tuttavia la US Radium Corporation assunse circa 70 donne per diverse attività, tra cui la gestione del radio, mentre i proprietari e gli scienziati (che avevano familiarità con gli effetti del radio) evitarono accuratamente ogni esposizione essi stessi: i chimici che lavoravano presso l'impianto utilizzavano ad esempio schermi di piombo, maschere e tenaglie. La US Radium aveva addirittura distribuito letteratura per la comunità medica che descriveva gli "effetti pregiudizievole" del radio.



Nel 1914 la Us Radium Corporation che fabbricava orologi con quadranti fluorescenti assunse giovani minorenni che per dipingere le lancette dovevano leccare i pennelli. Eppure, Pierre Curie aveva compreso fin da subito la tossicità del materiale: sua moglie si era procurata delle ustioni e lui stesso dichiarò che «non poteva sopportare il pensiero di condividere una stanza con nemmeno un kg di radio perché aveva paura che lo avrebbe accecato o bruciato la sua pelle». Tuttavia, secondo la mentalità dell'epoca, una sostanza tossica, se assunta in minime quantità, risultava innocua, o addirittura benefica. Basti pensare all'utilizzo dell'arsenico che, almeno fino alla scoperta degli antibiotici, veniva utilizzato in varie formule chimiche per la malaria, la sifilide o per cure odontoiatriche, sortendo persino alcuni risultati positivi. Con gli elementi radioattivi, come sappiamo oggi, è tutta un'altra faccenda.

Fu l'inventore e aviatore americano William J. Hammer (assistente di Edison) che portò con sé in patria, da Parigi, alcuni cristalli di sale di radio fornitigli dai Curie. Affascinato dalla luce e dal calore emessi dall'elemento, tenne conferenze sulle sue proprietà, discutendo dei suoi presunti poteri curativi. Fu, tra l'altro, il primo a proporre il radio come trattamento per il cancro pubblicando i risultati dei suoi esperimenti in un volume del 1903: «Radium e altre sostanze radioattive». Sull'onda dell'entusiasmo, tra gli anni 1910 e 20, l'industria americana si appropriò del nuovo affascinante elemento e cominciò a inserirlo in una quantità di prodotti: burro, acqua minerale, sigarette, bevande, dentifrici, cosmetici, lozioni per capelli, lana per neonati, giocattoli. Anche in Francia, il Dottor Alfred Curie (che non aveva alcuna relazione con i coniugi scienziati) creò una linea di cosmetici chiamata Tho-Radia, le cui ciprie contenevano torio e radio. In Italia il fenomeno fu

molto ridotto, limitato al consumo di acque minerali naturalmente radioattive. Il paradosso è che la parola «radioattivo», che oggi in tutti noi provoca timore e repulsione, era considerata, all'epoca, sinonimo di corroborante, salutare e benefico. Il bagliore che emanavano la pelle, i denti o i capelli trattati con prodotti al radio riempiva di meraviglia donne e ragazze, mentre gli uomini si sentivano più vigorosi dato che uno dei primi effetti sul corpo era quello di stimolare i globuli rossi. Sensazioni fugaci di salute, bellezza e vitalità, che poi sarebbero state pagate a carissimo prezzo da una moltitudine di persone.

Dal 1917 al 1926, la produzione della US Radium Corporation, originariamente chiamata Radium Luminous Material Corporation, fu incentrata nell'estrazione e purificazione del radio dal minerale carnotite per la produzione di vernici radioluminescenti, commercializzate con il marchio "Undark". In quanto ditta appaltatrice del ministero della difesa statunitense, la US Radium fu un'importante fornitrice di orologi radioluminescenti per il personale militare. Il loro impianto in Illinois impiegava più di un centinaio di lavoratori, soprattutto donne, per dipingere e rendere luminescenti quadranti e lancette di orologi per i militari oltre a strumentazioni varie e strumenti di vigilanza radio illuminati, assicurati che le condizioni di lavoro fossero sicure. Le addette di una società degli anni venti chiamata "US Radium Corporation", che dipingevano i numeri dei quadranti su orologi militari con vernice al radio note poi, come le "ragazze del radio", morirono per le radiazioni. Poco dopo gli effetti nocivi delle radiazioni iniziarono ad essere resi noti. Le donne, a cui era stato raccontato che la vernice era innocua, ingerirono quantità mortali di radio quando leccavano i pennelli per dare loro una punta fine.



Si stima che circa 4.000 lavoratori furono assunti da aziende negli Stati Uniti e in Canada per dipingere i quadranti degli orologi con il radio. Essi mescolavano colla, acqua e radio in polvere e poi usavano pennelli di pelo di cammello per applicare la vernice luminosa sui quadranti. L'allora retribuzione era di circa un centesimo e mezzo per ogni pezzo (equivalenti a 0,276 dollari nel 2014) per la pittura di 250 quadranti al giorno. I pennelli tuttavia perdevano la forma dopo pochi colpi: per tale motivo gli addetti al controllo di produzione della US Radium Corporation incoraggiavano gli operai ad umettare con le labbra i pennelli per appuntirli, o ad utilizzare la lingua per tenerli taglienti. A questa terribile vicenda è anche collegato, per la prima volta il riconoscimento secondo il quale fu stabilito il diritto dei singoli lavoratori che contraggono malattie professionali a citare in giudizio i loro datori di lavoro. Le **ragazze del radio** (*Radium Girls*), molte anche quattordicenni, subirono un grave avvelenamento da radiazioni di radio, contenuto nella vernice radioluminescente utilizzata come pittura per quadranti nella fabbrica di orologi della United States Radium Corporation (azienda fondata nel 1914 dal medico ucraino Sabin Arnold von Sochocky e il collega George S. Willis) provenivano principalmente dalla cittadina di Orange, nel New Jersey (Stati Uniti), intorno al 1917. L'operazione di stendere la vernice luminescente sulle lancette degli orologi richiedeva piccole mani precise. Per questo furono assunte una settantina di giovanissime ragazze che rimasero letteralmente entusiaste del nuovo lavoro. Era poco faticoso e «artistico» patriottico, perché aiutava i soldati americani che combattevano in Europa; aveva a che fare con un prodotto costoso e affascinante e in più era pagato tre volte tanto lo stipendio di un operaio normale.

Vi era solo una strana richiesta da parte dei capi: ai sottili pennelli di cammello con cui si dipingevano gli orologi doveva essere fatta la punta con le labbra, (lip-pointing) in modo da ottenere un punto preciso senza sprecare il prodotto: il radio era, infatti, un metallo costosissimo. Qualcuna delle ragazze chiese se la vernice potesse essere nociva, ma i dirigenti dell'azienda tranquillizzarono tutte sostenendo che, in quelle minime quantità, il radio non avrebbe fatto loro nulla di male, anzi: dopotutto, erano tanti i prodotti in commercio a base di quell'elemento. Così, per alcuni anni, le ragazze continuarono a ingerire ogni giorno piccole quantità di vernice radioattiva e nei momenti di pausa si divertivano anche a laccare con essa le proprie unghie o i denti, per stupire i loro fidanzati al buio apparendo luminescenti come leggiadri fantasmi. Eppure, nelle alte sfere dell'azienda e nelle società mediche si sapeva benissimo che il radio faceva male. I familiari di von Sochocky, i dirigenti e gli operai che trattavano le vernici in maggiori quantità erano soliti schermarsi dietro lastre e indumenti di piombo, utilizzando pinze con le punte d'avorio. La cosa più terribile è che solo dopo circa cinque anni alcune ragazze cominciarono ad accusare i primi malesseri. Una di loro si preoccupò quando i suoi denti iniziarono ad allentarsi e cadere senza apparente motivo. Si recò dal dentista che, nel toglierle un dente ormai guasto, rimase di sasso: con esso era venuto via un intero pezzo di mandibola. Quando la giovane Grace Fryer vide che anche la sua mandibola divenuta gonfia ed infiammata, cercò l'aiuto di un medico per una diagnosi sugli inspiegabili sintomi. Utilizzando un primitivo macchinario a raggi X (che la espose a ulteriore radiazioni, purtroppo) il medico scoprì un grave deterioramento delle ossa, come se fossero state rose dai tarli.

The Power of Radium at Your Disposal

Twenty-three years ago radium was unknown. Today, thanks to constant laboratory work, the power of this most unusual of elements is at your disposal. Through the medium of Undark, radium serves you safely and surely.

Does Undark really contain radium? Most assuredly. It is radium, combined in exactly the proper manner with zinc sulphide, which gives Undark its ability to glow continuously in the dark.

Manufacturers have been quick to recognize the value of Undark. They apply it to the dials of watches and clocks, to electric gunk buttons, to the bezels of bed room stippers, to house numbers, flashlights, compasses, gasoline gauges, automobile and many other articles which you frequently wish to see in the dark.

The next time you fumble for a lighting switch, back your shirt on furniture, wonder vainly what time it is because of the dark—remember Undark. It shines in the dark. Dealers can supply you with Undarked articles.

Your interesting little folder telling of the production of radium and the uses of Undark address:

RADIUM LUMINOUS MATERIAL CORPORATION
1000 AVENUE
NEW YORK CITY

UNDARK
Radium Luminescent Material
Shines in the Dark

To Manufacturers

The number of manufactured articles to which Undark will add increased usefulness is limitless. From a table lamp-glass, to hat many obvious advantages. We gladly answer inquiries from manufacturers, and, when a series of articles will carry an experimental work for them. Undark may be applied either as free glass, or as our own.

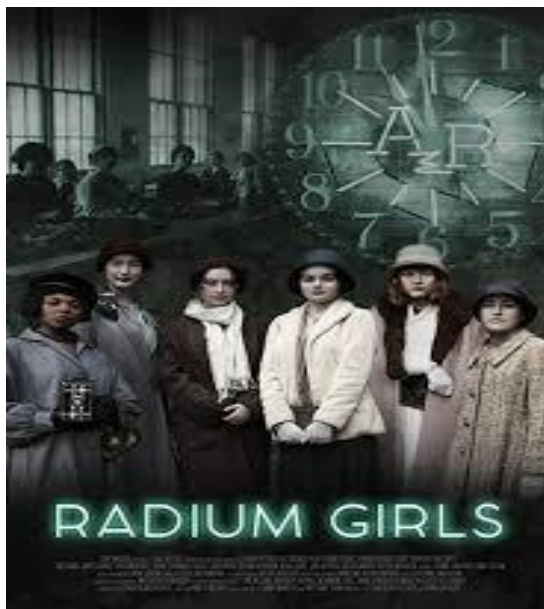
The application of Undark is simple. It is furnished as a powder, which is mixed with an adhesive. The paste thus formed is painted on with a brush. It adheres tenaciously to any surface.

Poco a poco, si comprese che il *trait d'union* che legava quelle inspiegabili patologie era il fatto che tutte le pazienti avevano lavorato per un certo periodo alla Us Radium Corporation. Ci vollero almeno due anni prima che Quinta e Albina Maggie, Katherine Schaub, Edna Hussman, capitanate da Grace Fryer, potessero trovare un avvocato disposto a mettersi contro la potente compagnia. Quando iniziò il processo, nel 1927, le ragazze stavano talmente male da non riuscire nemmeno ad alzare il braccio per prestare giuramento. Quella legale fu una guerra sporca: alcuni medici che avevano visitato le ragazze testimoniarono che le avevano trovate in buona salute. Poi si scoprì che uno era a libro paga della Us Radium e l'altro ne era addirittura il vicepresidente. Altre perizie mediche vollero imputare i cancri alle ossa che colpivano le ex pittrici alla sifilide, malattia venerea ritenuta, all'epoca, infamante per una donna. Il processo ebbe un'ampia copertura mediatica. Il processo ebbe un'ampia copertura mediatica e dovunque i lavoratori che maneggiavano il radio cominciarono a prendere precauzioni o a sollevare altri contenziosi con le aziende che si protrassero fino al 1939. Alla Waterbury Clock Company sospesero subito il *lip-pointing* - grazie alla denuncia di una pittrice di quadranti di orologi, Margaret Carlough - salvando la vita a centinaia di operai. Considerato che lo stesso dottor von Shochocky morì nel 1928 per un'anemia causata dalla sua vernice, le

Radium girls vinsero il processo e ottennero dalla Us Radium Corporation risarcimenti in danaro e vitalizi. Purtroppo, poterono usufruirne per poco tempo ancora. Il radio tuttavia venne usato nei quadranti delle sveglie fino agli anni cinquanta. Gli oggetti verniciati con vernice al radio possono essere pericolosi ancora oggi e devono essere maneggiati con la dovuta cautela. Dal 1969 per le vernici luminescenti è stato usato il trizio al posto del radio, ma solo fino agli anni novanta. Dagli anni 2000 si usano altre sostanze non radioattive quali Luminova e Superluminova o radioattive, ma inoffensive poiché racchiuse in mini-capsule stagne.

A questa triste vicenda risalente a quasi un secolo fa si è ispirato un film "Radium Girls" uscito nel 2018 negli USA ma che in Europa è quasi sconosciuto.

La tragedia delle "ragazze fantasma" che ingerivano il radio e brillavano, ma perdevano denti e mandibole è una delle pagine più oscure del capitalismo americano ed il loro sacrificio è servito poi a stabilire, la soglia accettabile alla esposizione al radio. Negli Usa alle ragazze del radio, si è ispirato un film presentato al Florida Film Festival con la regia di Lydia Dean Pilcher e Ginny Mohler, scritto da Ginny mohler e Brittany Shaw con Joey King, Abby Quinn, Cara Seymour e la cui colonna sonora, scandita per lungo tempo dall'incessante ticchettio degli orologi, è un piccolo tributo all'incommensurabile sacrificio di queste giovani vittime



BIBLIOGRAFIA

1. Radium girls: ingannate dal fascino del fluorescente , su repubblica.it.
2. Le ragazze del radio - storie di inquinamento da radio, su gaiaitalia.it.
3. Giorgio Nebbia, Le ragazze del radio, in *Il Manifesto*, 4 gennaio 2018.
4. R. E. Rowland, Radium in Humans: A Review of U.S. Studies (PDF), Argonne, Illinois, Argonne National Laboratory, 1994.
5. Francesco Borgese, Gli elementi della tavola periodica. Rinvenimento, proprietà, usi. Prontuario chimico, fisico, geologico, Roma, CISU, 1993.
6. R. Barbucci, A. Sabatini e P. Dapporto, Tavola periodica e proprietà degli elementi, Firenze, Edizioni V. Morelli, 1998 (archiviato dall'url originale il 22 ottobre 2010).
7. Albert Stwertka. *Guide to the Elements – Revised Edition*. Oxford University Press, 1998
8. Andrea Cionci, La tragedia delle "ragazze fantasma": ingerivano il Radio e brillavano, ma perdevano denti e mandibole, in *La Stampa*, 29 luglio 2019

Andamento delle segnalazioni in Puglia nel 3° trimestre 2019

ANDAMENTO SEGNALAZIONI

Nel 3° trimestre 2019 nella Regione Puglia sono state registrate sul portale web-based AIFA della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) n. 158 segnalazioni di sospette

reazioni avverse a farmaci e vaccini, con un decremento del 29% rispetto allo stesso periodo del 2018 (figura 1).

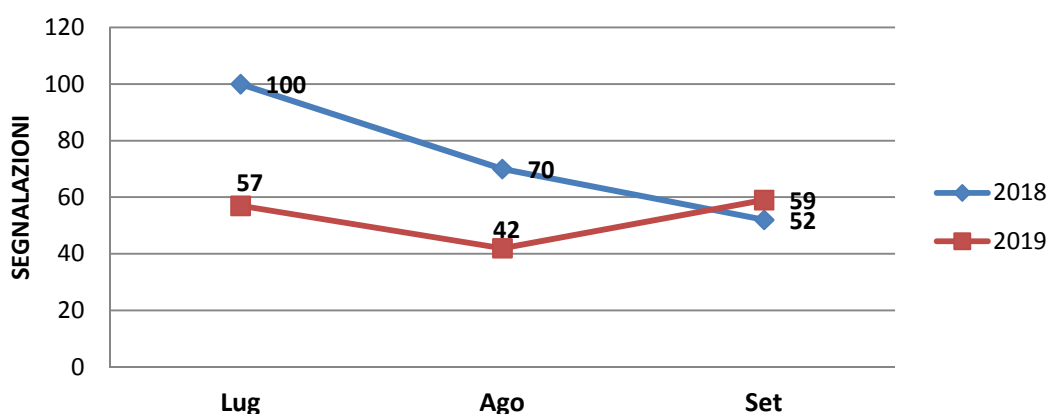


Figura 1. Andamento delle segnalazioni di sospette ADR/AEFI in Puglia nel 3° Trimestre 2019 vs 2018 (fonte dati: RNF – Vigisegn (ADR = Adverse Drug Reaction, AEFI = Adverse Event Following Immunization))

STRUTTURA SANITARIA FONTE PRIMARIA	2018	2019	Numero casi
EUDRAVIGILANCE	33	6	-82%
A.S.L. BA	31	22	-29%
A.S.L. BR	13	11	-15%
A.S.L. BT	10	18	80%
A.S.L. FG	23	8	-65%
A.S.L. LE	28	13	-54%
A.S.L. TA	48	19	-60%
AZIENDA OSPEDALE POLICLINICO - BARI	12	25	108%
AZIENDA OSPEDALIERA OO.RR - FOGGIA	8	9	13%
CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA	4	5	25%
ENTE ECCL. OSPEDALE GEN. REG. MIULLI	5	0	-100%
IRCCS OSPEDALE ONCOLOGICO BARI	6	19	217%
IRCCS SAVERIO DE BELLIS	1	1	0%
PIA FOND. DI CULTO E RELIGIONE G.PANICO	0	2	200%
TOTALE	222	158	-29%

Tabella 1. Confronto delle segnalazioni inserite in RNF nel 3° trimestre 2019 vs 2018 per Struttura Sanitaria (fonte dati: RNF – Vigisegn)

Per quanto concerne la tipologia di segnalatore, nel 3° trimestre 2019 rispetto allo stesso periodo del 2018, si è riscontrato una drastica diminuzione delle segnalazioni riferibili a farmacisti, passando da 101 nel 2018 a 31 nel 2019 (-69%) e "altro operatore sanitario" con 22 segnalazioni nel 2018 rispetto a 7 nel 2019 (-68%, Tabella 2). Un aumento, invece, si è registrato per le segnalazioni provenienti da "paziente/cittadino" (+28%) e da "medico" (+20%). Il decremento delle segnalazioni provenienti da farmacisti è attribuibile alla mancanza di progetti di farmacovigilanza

FONTE	2018	2019	DELTA
PAZIENTE/CITTADINO	18	23	28%
MEDICO	81	97	20%
ALTRO OPERATORE SANITARIO	22	7	-68%
FARMACISTA	101	31	-69%
TOTALE	222	158	-29%

Tabella 2. Confronto delle segnalazioni inserite in RNF nel 3° trimestre 2019 vs 2018 per fonte della segnalazione (fonte dati: RNF – Vigisegn)

Questo trend positivo potrebbe essere attribuito all'evento formativo organizzato dal CRFV lo scorso 13 maggio e volto a sensibilizzare questa categoria professionale alla segnalazione. Effettuando un'analisi delle ADR segnalate nei mesi successivi all'evento formativo, queste risultano significativamente maggiori rispetto agli stessi mesi dell'anno precedente.

	Farmacisti Territoriali	Farmacisti Ospedalieri	Farmacisti di Comunità	Farmacista Potenziamento Farmacovigilanza	Farmacista CRFV	TOTALE
Mag-Sett 2018	3	0	3	0	1	7
Mag-Sett 2019	17	7	5	19	10	58
Δ 2019-2018	+14	+7	+2	+19	+9	+51

Tabella 4. Confronto delle segnalazioni spontanee inserite in RNF nel 3° trimestre 2019 vs 2018 da parte del farmacista dopo l'evento formativo. (fonte dati: RNF – Vigisegn)

Tuttavia, l'apporto di tutte le categorie di segnalatori in Puglia in questo trimestre rimane inferiore alla media nazionale e basandosi sulla stima del tasso di segnalazione annuale, questo risulta ben al di sotto del gold standard di

	MEDICO	FARMACISTA	ALTRO OPERATORE SANITARIO	PAZIENTE/CIT TADINO	TOTALE
PUGLIA	94	31	6	23	154
ITALIA	470	53	91	53	667
Δ	-376	-22	-85	-30	-513

Tabella 5. Stima annuale del tasso di segnalazione spontanea per 1.000.000 di abitanti in Puglia (ISTAT riferito al 2018) vs media nazionale per le varie tipologie di segnalatore (fonte dati: RNF – Vigisegn)

attiva; infatti, nel 2018 era in atto il progetto di vaccinovigilanza "Sorveglianza post-marketing degli eventi avversi conseguenti alla somministrazione di vaccini in età pediatrica" e il 96% delle segnalazioni riferibili ai farmacisti (97 su 101) provenivano da questo studio. Tuttavia, l'analisi delle segnalazioni spontanee nel 3° trimestre 2019, rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente, mostra un incremento del +675% per questa categoria professionale passando da 4 a 31 segnalazioni ed un aumento complessivo del 49% (tabella 3).

FONTE	2018	2019	DELTA
FARMACISTA	4	31	675%
PAZIENTE/CITTADINO	18	23	28%
MEDICO	77	95	23%
ALTRO OPERATORE SANITARIO	5	6	20%
TOTALE	104	155	49%

Tabella 3. Confronto delle segnalazioni spontanee inserite in RNF nel 3° trimestre 2019 vs 2018 per fonte (fonte dati: RNF – Vigisegn)

Inoltre, l'incremento complessivo di tutte le categorie di farmacisti è anche dovuto all'assunzione di 9 farmacisti destinati alle varie ASL/Aziende Ospedaliere/IRCCS pubblici per potenziare la farmacovigilanza sul territorio pugliese. Il loro contributo è stato pari a 19 segnalazioni a partire da fine giugno 2019, data della loro assunzione (Tabella 4).

300 segnalazioni per milione di abitanti (tabella 5).

Il dato più sconcertante riguarda i medici e gli operatori sanitari che si discostano largamente dalla media nazionale.

Nello specifico, la categoria dei medici ha registrato un tasso di 94 segnalazioni per milione di abitanti in Puglia versus 470 in Italia, quella dei farmacisti un tasso di 31 segnalazioni per milione di abitanti versus 53, mentre per gli altri operatori sanitari è pari a 6 segnalazioni per milione di abitanti versus 91. Altro dato non in linea con la media nazionale riguarda il tasso di segnalazioni effettuate direttamente da parte dei pazienti/cittadini (23 segnalazioni/milione di abitanti in Puglia versus 53 in Italia). Alla luce di quanto emerso risulterebbe opportuno avviare

un'azione di sensibilizzazione nei confronti degli stessi da parte degli operatori sanitari del SSR.

Le segnalazioni registrate in RNF nel 3° trimestre 2019 sono state analizzate dal CRFV della Regione Puglia in base alla classe terapeutica di appartenenza del farmaco sospetto (Tabella 6).

Ogni scheda di segnalazione può riportare più farmaci sospetti appartenenti a classi differenti e per questo motivo il numero dei farmaci raggruppati per ATC risulta maggiore rispetto al numero di schede totali pervenute (176 vs 158).

CLASSE ANATOMICA TERAPEUTICA E CHIMICA (ATC)	FARMACI SOSPETTI (%)
L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	80(45%)
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	45(26%)
C - Sistema cardiovascolare	10(6%)
N - Sistema nervoso	9(5%)
B - Sangue ed organi emopoietici	7(4%)
M - Sistema muscolo-scheletrico	6(3%)
D - Dermatologici	5(3%)
A - Apparato gastrointestinale e metabolismo	3(2%)
R - Sistema respiratorio	3(2%)
V - Vari	3(2%)
G - Sistema genitourinario ed ormoni sessuali	3(2%)
S - Organi di senso	1(1%)
H - Preparati ormonali sistemici esclusi gli ormoni sessuali	1(1%)
TOTALE	176

Tabella 6. Distribuzione per classe ATC dei farmaci sospetti coinvolti nelle segnalazioni inserite in RNF nel 3° trimestre 2019 (fonte dati: RNF - Vigisegn)

Analizzando il primo livello di ATC, la percentuale maggiore di segnalazioni è quella relativa ai farmaci della classe ATC "L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori" con 45% (80 segnalazioni). Seguono in ordine decrescente la classe ATC "J - Antimicrobici generali per uso sistemico" con il 26%(45 segnalazioni), la classe ATC "C - Sistema cardiovascolare" con il 6% (10 segnalazioni), la classe ATC "N - Sistema nervoso" con il 5% (9 segnalazioni), la classe ATC "B - Sangue ed organi emopoietici" con il 4%(7 segnalazioni) e la classe ATC "M - Sistema muscolo-scheletrico" con il 3% (6 segnalazioni) (Tabella 6).

Per quanto riguarda l'ATC "L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori", i farmaci maggiormente segnalati appartengono alle classi "L01 - Antineoplastici" (33 casi) e "L04 - Immunosoppressori" (32 casi).

Il principio attivo maggiormente coinvolto nelle segnalazioni è stato il Trastuzumab con 9 segnalazioni di cui 6 sono risultate gravi. Della classe "L04 - Immunosoppressori" gli Inibitori del TNF α ETANERCEPT, INFLIXIMAB, ADALIMUMAB hanno contribuito maggiormente con 15 segnalazioni. (tabella 7).

ATC L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori		PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI
L01 - Agenti antineoplastici	L01AA - Analoghi delle mostarde azotate	BENDAMUSTINA	1
	L01XA - Composti del platino	TEMOZOLOMIDE	1
	L01BC - Analoghi della pirimidina	CAPECITABINA	1
	L01CD - Taxani	PACLITAXEL	2
		DOCETAXEL	1
	L01XA - Composti del platino	OXALIPLATINO	2
	L01XC - Anticorpi monoclonali	TRASTUZUMAB	9
		NIVOLUMAB	3
		RITUXIMAB	1
		DARATUMUMAB	1
		IPILIMUMAB	1
		CETUXIMAB	1
		PERTUZUMAB	1
		BLINATUMOMAB	1
	L01XE - Inibitori protein chinasi	CABOZANTINIB	3
		ERLOTINIB	2
		CRIZOTINIB	2
		RIBOCICLIB	1
		PALBOCICLIB	1
		IBRUTINIB	1
ALECTINIB		1	
DABRAFENIB		1	
TRAMETINIB		1	
IMATINIB		1	
AFATINIB	1		
L01XX - Altri agenti antineoplastici	CARFILZOMIB	1	
L02 - Terapia endocrina	L02BA - Antiestrogeni	FULVESTRANT	2
L03 - Immunostimolanti	L03AA - Fattori di stimolazione delle colonie	FILGRASTIM	1
		FILGRASTIM	3
L04 - Immunosoppressori	L04AA - Immunosoppressori selettivi	MICOFENOLATO SODICO	3
		MICOFENOLATO MOFETILE	2
		OCRELIZUMAB	1
		TOFACITINIB	1
		FINGOLIMOD	1
		VEDOLIZUMAB	1
	L04AB - Inibitori del TNF α	ETANERCEPT	5
		ADALIMUMAB	5
		INFLIXIMAB	5
		CERTOLIZUMAB	2
	L04AC - Inibitori interleuchine	USTEKINUMAB	1
	L04AD - Inibitori della calcineurina	CICLOSPORINA	1
	L04AX - Altri immunosoppressori	PIRFENIDONE	1
		LENALIDOMIDE	1
		DIMETILFUMARATO	1
METOTREXATO		1	

Tabella 7. Distribuzione delle segnalazioni riguardanti i farmaci della classe "L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori" per sottogruppo terapeutico e per principio attivo nel 3° trimestre 2019 (fonte dati: RNF - Vigisegn)

Analizzando in particolare l'ATC "J - Antimicrobici generali per uso sistemico" il sottogruppo terapeutico "J07 - Vaccini" è quello maggiormente coinvolto nelle segnalazioni con 80% (n=36).

La classe "J07AH- Vaccini meningococcici" è stata più frequentemente oggetto di segnalazioni di sospette reazioni avverse, contribuendo per il 29% (13 segnalazioni) di tutti i farmaci della classe J07; nello specifico 12 segnalazioni riguardano il vaccino anti-meningococco B.

Pur essendo il principio attivo maggiormente segnalato in Puglia nel 3° trimestre con 12 segnalazioni solo due di

queste sono state classificate come "grave - altra condizione clinicamente rilevante" e l'altra come "grave-ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione"; in entrambi i casi è avvenuta la "risoluzione completa" (Tabella 9).

Segue la classe "J01-Antibatterici per uso sistemico" con 5 casi (11%); di questi 2 si riferiscono alla levofloxacina di cui una classificata come "invalidità grave e permanente" con esito "non ancora guarito".

Infine, sono state registrate solo 4 segnalazioni per la classe J05-Antivirali per uso sistemico (tabella 8).

ATC J - Antimicrobici generali per uso sistemico		PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI
J01-Antibatterici per uso sistemico	J01CR - Associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi	AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	1
	J01DD - Cefalosporine di terza generazione	CEFTRIAXONE	1
	J01FA - Macrolidi	CLARITROMICINA	1
	J01MA - Fluorochinoloni	LEVOFLOXACINA	2
J05-Antivirali per uso sistemico	J05AF - Inibitori della transcriptasi inversa, nucleosidi	ENTECAVIR	3
	J05AP - Antivirali per il trattamento delle infezioni da HCV	SOFOSBUVIR/VELPATASVIR	1
J07- Vaccini	J07AH - Vaccini meningococcici	VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	12
		VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y, CONIUGATO CON TOSSOIDE TETANICO	1
	J07AJ - Vaccini pertossici	VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/TETANO	1
	J07AL - Vaccini pneumococcici	VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	5
	J07BC - Vaccini epatitici	VACCINO EPATITE A	1
	J07BD - Vaccini morbilloso	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA /VARICELLA	2
		VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA	1
	J07BH - Vaccini della diarrea da rota virus	VACCINO ROTAVIRUS	2
	J07BM - Vaccino papillomavirus	VACCINO PAPPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	4
		VACCINO PAPPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18)	1
	J07CA - Vaccini batterici e virali in associazione	VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	6

Tabella 8. Distribuzione dei farmaci sospetti della classe "J - Antimicrobici generali per uso sistemico" per sottogruppo terapeutico e per principio attivo nel 3° trimestre 2019 (fonte dati: RNF - Vigisegn)

Fra i principi attivi maggiormente segnalati in Puglia nel terzo trimestre, al secondo posto c'è il trastuzumab, con 9 segnalazioni; il 67 % di queste sono gravi e quasi tutte insorte in fase di infusione o subito dopo (Tabella 9).

I principi attivi maggiormente associati a reazioni avverse gravi, sono stati: trastuzumab, nivolumab e cabozantinib

(grave in almeno il 67 % dei casi).

Tutte le segnalazioni con farmaco sospetto Cabozantinib sono state classificate come gravi. Su tre segnalazioni inserite per Nivolumab, 2 sono risultate gravi e l'esito di queste reazioni sono state rispettivamente risoluzione completa e miglioramento.

PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI	N° GRAVI (%)
VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	12	2(17)
TRASTUZUMAB	9	6(67)
VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	6	2(33)
ADALIMUMAB	5	2(40)
ETANERCEPT	5	
INFLIXIMAB	5	3(60)
VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	5	1(20)
VACCINO PAPPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	4	
ATORVASTATINA	3	
CABOZANTINIB	3	3(100)
FILGRASTIM	3	
NIVOLUMAB	3	2(67)
ALLOPURINOLO	2	1(50)
CERTOLIZUMAB PEGOL	2	
CRIZOTINIB	2	1(50)
DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO	2	1(50)
DIMETILFUMARATO	2	
ENTECAVIR MONOIDRATO	2	
EPOETINA ZETA	2	1(50)
ERLOTINIB CLORIDRATO	2	
FULVESTRANT	2	1(50)
IOMEPROLO	2	
MICOFENOLATO MOFETILE	2	1(50)
MICOFENOLATO SODICO	2	1(50)
OXALIPLATINO	2	
PACLITAXEL	2	1(50)
VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	2	
VACCINO ROTAVIRUS	2	

Tabella 9. I principi attivi con almeno 2 segnalazioni nel 3° trimestre 2019 (fonte dati: RNF - Vigisegn)

Andamento delle segnalazioni in Puglia nel 4° trimestre 2019

ANDAMENTO SEGNALAZIONI

Nel corso del 4° trimestre 2019 nella Regione Puglia sono state registrate sul portale web-based AIFA della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) n. 726 segnalazioni di

sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, con un aumento del 227% rispetto allo stesso periodo del 2018 (figura 1).

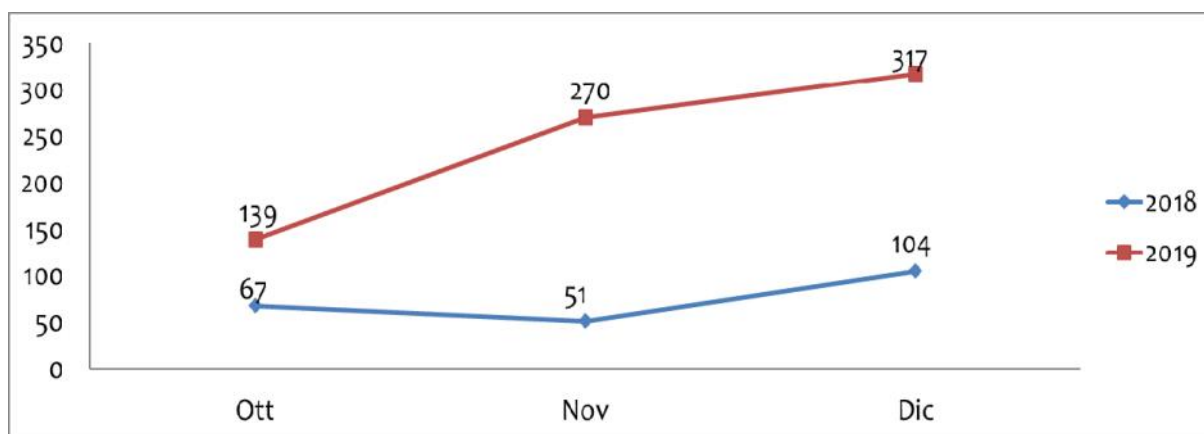


Figura 1. Andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse in Puglia nel 4° trimestre 2019 vs 2018 (fonte dati: RNF - Vigisegn)

Struttura sanitaria fonte primaria	2018-T4	2019-T4	DELTA%
A.S.L. BA	56	178	218%
A.S.L. BR	9	48	433%
A.S.L. BT	14	73	421%
A.S.L. FG	7	63	800%
A.S.L. LE	54	163	202%
A.S.L. TA	24	66	175%
AZIENDA OSPEDALIERA POLICLINICO - BARI	17	68	300%
AZIENDA OSPEDALIERA OO.RR - FOGGIA	5	22	340%
CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA	2	3	50%
EUDRAVIGILANCE	25	11	-56%
ENTE ECCL. OSPEDALE GEN. REG. MIULLI	0	1	/
IRCCS OSPEDALE ONCOLOGICO BARI	6	26	333%
IRCCS SAVERIO DE BELLIS	1	4	300%
PIA FOND. DI CULTO E RELIGIONE G.PANICO	2	0	/
TOTALE	222	726	

Tabella 1. Confronto delle segnalazioni inserite in RNF nel 3° trimestre 2019 vs 2018 per Struttura Sanitaria (fonte dati: RNF - Vigisegn)

L'aumento del numero di segnalazioni ha interessato tutti i centri pugliesi; le Aziende Sanitarie Locali con un aumento medio del 261% rispetto all'anno precedente (ASL FG 800%, ASL BR 433%, ASL BT 421%, ASL BA 218%, ASL TA 175%, ASL LE 202%) mentre, le Aziende Ospedaliere e gli IRCCS con un incremento medio del 133% (le prime due strutture sono risultate l'AZIENDA OSPEDALIERA OO.RR – FOGGIA con 22 segnalazioni nel 2019 vs 5 nel 2018 (+340%) e l'IRCCS OSPEDALE ONCOLOGICO BARI con 26 segnalazioni vs 6 dell'anno precedente (333%). Anche l' AZIENDA OSPEDALIERA POLICLINICO - BARI ha registrato un aumento sostanziale passando da 17 segnalazioni nel 2018 a 68 nel 2019 (300%, Tabella 1).

Analizzando la tipologia di segnalatore, nel 4° trimestre 2019, si è riscontrato un aumento delle segnalazioni riferibili a farmacisti, rispetto allo stesso periodo del 2018, passando da 52 a 535 (+929%); un lieve incremento anche per le segnalazioni da parte dei medici (da 143 a 172, +20%) e pazienti /cittadini (da 12 a 14, +17%) (Tabella 2). Un decremento, invece, si è registrato per le segnalazioni provenienti da "altro operatore sanitario" passando da 15 a 5 segnalazioni nel 2019 (-67%), sebbene va riconosciuta la collaborazione di questa categoria nella raccolta dati, durante la fase di arruolamento dei pazienti per le varie attività progettuali di farmacovigilanza attiva.

FONTE	2018-T4	2019-T4	DELTA%
FARMACISTA	52	535	929%
PAZIENTE/CITTADINO	12	14	17%
MEDICO	143	172	20%
ALTRO OPERATORE SANITARIO	15	5	-67%
TOTALE	222	726	227%

Tabella 2. Confronto delle segnalazioni inserite in RNF nel 4° trimestre 2019 vs 2018 per fonte della segnalazione (fonte dati: RNF - Vigisegn)

L'aumento delle segnalazioni provenienti dalla categoria dei farmacisti è attribuibile per il 97% (518 segnalazioni) all'attività svolta dai farmacisti del Centro Regionale di farmacovigilanza e dei farmacisti presenti nelle varie ASL/Aziende Ospedaliere/IRCCS pubblici per potenziare le

attività di farmacovigilanza sul territorio pugliese. Nello specifico 532 sono riconducibili a farmacisti operanti presso le strutture pubbliche del SSR, mentre solamente 3 segnalazioni di possibili reazioni avverse provengono da farmacisti operanti in farmacie di comunità (Tabella 3).

	Farmacisti ASL/Ospedaliere/ Farmacovigilanza	Farmacisti di Comunità	TOTALE
IV° Trim 2019	532	3	536
N° Farmacie	88	1245	
Tasso per singola farmacia	6.05	0.0024	

Tabella 3 - Numero segnalazioni (ADR/AEFI) inserite in RNF nel 4° trimestre 2019 suddivise per categoria di farmacista segnalatore e tasso di segnalazione per singola farmacia - fonte RNF

Si evidenzia che, escludendo il contributo dei farmacisti operanti nelle ASL/Aziende Ospedaliere/IRCCS a supporto delle attività di FV, il numero di segnalazioni provenienti da questa categoria professionale risulta ancora inadeguato ai fini del raggiungimento del Gold standard. Il numero di segnalazioni provenienti dai farmacisti di comunità risulta ancor più deficitario in considerazione della maggiore presenza capillare sul territorio regionale rispetto alle farmacie di struttura SSR (1245 versus 88, Tabella 3) raggiungendo un tasso di segnalazione pari a 0.0024 rispetto al 6.05 dei Farmacisti Territoriali/Ospedaliere/Farmacovigilanza.

Effettuando un'analisi più dettagliata delle 172 segnalazioni provenienti da medici, si riscontra solamente una segnalazione proveniente dalla categoria dei medici convenzionati (MMG, PLS, Medici di continuità assistenziale, medici ambulatoriali interni a contratto, medici di medicina dei servizi e medici di emergenza sanitaria territoriale); la restante parte delle ADR proviene da medici specialisti dipendenti delle strutture sanitarie pubbliche della Regione Puglia (ASL, aziende ospedaliere, IRCCS pubblici). Basandoci sul censimento dei medici all'interno del Sistema Edotto, i medici convenzionati (N=6235), rispetto ai medici specialisti dipendenti delle

strutture sanitarie pubbliche (N=7534), presentano un tasso di segnalazione di gran lunga inferiore (0.0002 vs 0.023) dimostrando la necessità di sensibilizzare ulteriormente questa categoria professionale a segnalare (Tabella 4).

Effettuando un'analisi delle segnalazioni spontanee, complessivamente, come rilevabile dai dati riepilogati in

Tabella 5, l'apporto di tutte le categorie di segnalatori in Puglia, in questo trimestre, rimane inferiore alla media nazionale (tabella 5).

Il dato maggiormente preoccupante riguarda i medici e gli altri operatori sanitari che si discostano largamente dalla media nazionale.

	MEDICI DIPENDENTI	MEDICI CONVENZIONATI	TOTALE
IV° Trim 2019	171	1	172
	7534	6235	
Tasso per medico	0.023	0.0002	

Tabella 4 - Numero segnalazioni (ADR/AEFI) inserite in RNF nel 4° trimestre 2019 suddivise per categoria di Medico segnalatore - fonte RNF.

	MEDICO	FARMACISTA	ALTRO OPERATORE SANITARIO	PAZIENTE/ CITTADINO	TOTALE
PUGLIA	167	62	5	13	247
ITALIA	451	69	91	66	677
Δ	-284	-7	-86	-53	-430

Tabella 5. Stima annuale del tasso di segnalazione spontanea per 1.000.000 di abitanti in Puglia (ISTAT riferito al 2018) vs media nazionale per le varie tipologie di segnalatore (fonte dati: RNF - Vigisegn)

Nello specifico, la categoria dei medici ha registrato un tasso di 167 segnalazioni per milione di abitanti in Puglia versus 451 in Italia, quella dei farmacisti un tasso di 62 segnalazioni per milione di abitanti versus 69, con uno scostamento di 7 segnalazioni per milione di abitanti rispetto alla media nazionale, mentre per gli altri operatori sanitari è pari a 5 segnalazioni per milione di abitanti versus 91. Altro dato non in linea con la media nazionale riguarda il tasso di segnalazioni effettuate direttamente da parte dei pazienti/cittadini (13 segnalazioni/milione di abitanti in Puglia versus 66 in Italia). Alla luce di quanto emerso risulterebbe opportuno avviare un'azione di sensibilizzazione nei confronti di tutti gli operatori sanitari del SSR.

Le segnalazioni registrate in RNF nel 4° trimestre 2019 sono state analizzate dal CRFV della Regione Puglia in base alla classe terapeutica di appartenenza del farmaco sospetto (Tabella 6).

Ogni scheda di segnalazione può riportare più farmaci sospetti appartenenti a classi differenti e per questo motivo il numero dei farmaci raggruppati per ATC risulta maggiore rispetto al numero di schede totali pervenute (770 farmaci vs 727 segnalazioni).

Analizzando il primo livello ATC, la percentuale maggiore di segnalazioni è quella relativa ai farmaci della classe ATC "J - Antimicrobici generali per uso sistemico" con il 74.8% (576 segnalazioni).

Seguono in ordine decrescente la classe ATC "L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori" con il 18.3% (141 segnalazioni), la classe ATC "M - Sistema muscolo-scheletrico" con il 1.6% (12 segnalazioni), "V - Vari" con l'1% (8 segnalazioni), la classe ATC "C - Sistema cardiovascolare" con lo 0.9% (7 segnalazioni), la classe ATC "N - Sistema nervoso" e la classe ATC "B - Sangue ed organi emopoietici" entrambe con lo 0.8% (6 segnalazioni) (Tabella 6).

CLASSE ANATOMICA TERAPEUTICA E CHIMICA (ATC)	FARMACI SOSPETTI	%
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	576	74.8%
L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	141	18.3%
M - Sistema muscolo-scheletrico	12	1.6%
V- Vari	8	1.0%
C - Sistema cardiovascolare	7	0.9%
N - Sistema nervoso	6	0.8%
B - Sangue ed organi emopoietici	6	0.8%
R - Sistema respiratorio	4	0.5%
H - Preparati ormonali sistemici esclusi gli ormoni sessuali	3	0.4%
A - Apparato gastrointestinale e metabolismo	2	0.3%
G - Sistema genitourinario ed ormoni sessuali	2	0.3%
S-Organi di senso	2	0.3%
D - Dermatologici	1	0.1%
TOTALE	770	

Tabella 6. Distribuzione per classe ATC dei farmaci sospetti coinvolti nelle segnalazioni inserite in RNF nel 4° trimestre 2019 (fonte dati: RNF – Vigisegn)

Analizzando la classe ATC “J - Antimicrobici generali per uso sistemico” riscontriamo che il principio attivo “VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE” appartenente al sottogruppo terapeutico “J07AH-Vaccini meningococcici” è stato maggiormente coinvolto nelle ADR con 497 casi il e il 95%(N=474) delle segnalazioni sono riconducibili al progetto di vaccinovigilanza attiva “Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-meningococco B” (Tabella 7). Il “VACCINO ROTAVIRUS” è risultato il secondo principio attivo maggiormente segnalato con 18 segnalazioni, precisando che, in 14 casi, il vaccino è stato segnalato perché co-somministrato con il vaccino MENINGOCOCCO B oggetto del sopracitato progetto; le restanti 4 segnalazioni risultano spontanee e classificate come “non gravi”.

Anche le segnalazioni riguardanti da “VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO” (N=7) sono state segnalate nel contesto del progetto già menzionato e solamente una risulta spontanea. Infine, sono state registrate 6 segnalazioni per la classe “J01DD-Cefalosporine di terza

generazione “nello specifico Ceftriaxone, di cui il 50 % classificate come “gravi”.

Analizzando la classe ATC “L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori”, i farmaci maggiormente segnalati appartengono alle classi “L04 - Immunosoppressori” (79 casi). e “L01 - Agenti Antineoplastici” (51 casi)”.

Della classe “L04 - Immunosoppressori”, gli Inibitori del TNF α , nello specifico, Adalimumab (N=20), Etanercept(N=10), Infliximab (N=4), Golimumab(N=3), Cetrolizumab(N=2), hanno contribuito maggiormente con 39 segnalazioni ed il principio attivo maggiormente coinvolto nelle segnalazioni è stato Adalimumab con 20 segnalazioni di cui solamente 3 classificate come “gravi”. Per quanto concerne l’Etanercept sono state riportate 10 segnalazioni, di cui 4 gravi, mentre tutte le segnalazioni da Infliximab (N=4) risultano non gravi (Tabella 8).

Per quanto concerne la classe “L01 - Agenti antineoplastici” il principio attivo maggiormente coinvolto nelle segnalazioni è stato “Paclitaxel” con 9 segnalazioni di cui 7 classificate “gravi”. (Tabella 9)

J - Antimicrobici generali per uso sistemico		PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI
J01-Antibatterici per uso sistemico	J01DD-Cefalosporine di terza generazione	CEFTRIAXONE	6
	J01EE-Associazioni di sulfamidici con trimetoprim, inclusi i derivati	TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOLO	1
	J01FA-Macrolidi	CLARITROMICINA	2
	J01MA-Fluorochinoloni	LEVOFLOXACINA	1
J05-Antivirali per uso sistemico	J05AF-Inibitori della transcriptasi inversa, nucleosidi	ENTECAVIR	3
	J05AP-antivirali per il trattamento delle infezioni da HCV	SOFOSBUVIR/VELPATASVIR GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR	2 4
J06-Sieri immuni e immunoglobuline	J06BA-Immunoglobuline umane normali	IMMUNOGLOBULINA UMANA NORMALE	4
J07- Vaccini	J07AH-Vaccini meningococcici	VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	497
		VACCINO MENINGOCOCCO GRUPPO A, C, W135, Y, CONIUGATO CON TOSSOIDE TETANICO	2
	J07AJ-Vaccini pertossici	VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/TETANO	4
	J07AL-Vaccini pneumococcici	VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	6
		VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO ADSORBITO	1
	J07BB-Vaccini influenzali	VACCINO INFLUENZA VIRIONE SPLIT INATTIVATO	4
		VACCINO INFLUENZA INATTIVATO	2
	J07BC-Vaccini epatitici	VACCINO EPATITE A	2
	J07BD-Vaccini morbilloso	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSO LIA/VARICELLA	5
		VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSO LIA	2
	J07BH-Vaccini della diarrea da rota virus	VACCINO ROTAVIRUS	18
	J07BK-Vaccini varicellosi	VACCINO VARICELLA VIVO	1
	J07BM-VACCINO PAPPILLOMAVIRUS	VACCINO PAPPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	3
	J07CA-Vaccini batterici e virali in associazione	VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	4
		VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO	2
TOTALE			576

Tabella 7. Distribuzione dei farmaci sospetti della classe "J - Antimicrobici generali per uso sistemico" per sottogruppo terapeutico e per principio attivo nel 4° trimestre 2019 (fonte dati: RNF - Vigisegn)

ATC L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori		PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI	
L01 - Agenti antineoplastici	L01BC-Analoghi della pirimidina	GEMCITABINA	2	
		CAPECITABINA	1	
		FLUOROURACILE	1	
	L01CD-Taxani	PACLITAXEL	9	
	L01XA-Composti del platino	OXALIPLATINO	1	
		CARBOPLATINO	1	
		CISPLATINO	1	
	L01XC-Anticorpi monoclonali	TARSTUZUMAB	6	
		BEVACIZUMAB	3	
		NIVOLUMAB	3	
		PEMBROLIZUMAB	3	
		RITUXIMAB	2	
		OBINUTUZUMAB	1	
	L01XE - Inibitori protein chinasi	EVEROLIMUS	3	
		IMATINIB	3	
		ABEMACICLIB	2	
		BOSUTINIB	2	
		RIBOCICLIB	2	
		CRIZOTINIB	1	
		IBRUTINIB	1	
LORATINIB		1		
NINTEDANIB		1		
PAZOPANIB		1		
L01XX - Altri agenti antineoplastici	VISMODEGIB	2		
L02-Terapia endocrina	L02BA-Antiestrogeni	FULVESTRANT	3	
	L02BG-Inibitori enzimatici	LETROZOLO	1	
L03 - Immunostimolanti	L03AA-Fattori di stimolazione delle colonie	FILGRASTIM	4	
	L03AX-Altre citochine e immunomodulatori	GLATIRAMER	1	
L04 - Immunosoppressori	L04AA - Immunosoppressori selettivi	MICOFENOLATO MOFETILE	5	
		TOFACITINIB	4	
		APREMILAST	2	
		BELIMUMAB	2	
		FINGOLIMOD	2	
		ABATACEPT	1	
		ALEMTUZUMAB	1	
		CLADRIBINA	1	
		MICOFENOLATO SODICO	1	
		OCRELIZUMAB	1	
	VEDOLIZUMAB	1		
	L04AB - Inibitori del TNF α	ADALIMUMAB	20	
		ETANERCEPT	10	
		INFLIXIMAB	4	
		GOLIMUMAB	3	
		CERTOLIZUMAB PEGOL	2	
	L04AC - Inibitori interleuchine	SECUKINUMAB	2	
		BRODALUMAB	1	
		GUSELKUMAB	1	
		IXEKIZUMAB	1	
		SARILUMAB	1	
	L04AD-Inibitori della calcineurina	TOCILIZUMAB	1	
		CICLOSPORINA	1	
		TACROLIMUS	1	
	L04AX - Altri immunosoppressori	LENALIDOMIDE	5	
		DIMETILFUMARATO	3	
		AZATIOPRINA	2	
	TOTALE			141

Tabella 8. Distribuzione dei farmaci sospetti della classe "ATC L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori" per sottogruppo terapeutico e per principio attivo nel 4° trimestre 2019 (fonte dati: RNF - Vigisegn)

Fra i principi attivi maggiormente segnalati in Puglia, nel quarto trimestre, al primo posto c'è il Vaccino Meningococco B, con 497 segnalazioni, come già accennato; solamente il 3% (N=15) di queste sono gravi (Tabella 9); nel 93%(N=14) dei casi l'esito è "risoluzione

completa" o "miglioramento" ed in un solo caso risulta "non ancora guarito". I principi attivi maggiormente associati a reazioni avverse gravi, invece, sono stati: Paclitaxel (78%, N=7), Glecaprevir/Pibrentasvir (50% N=2), Ceftriaxone (50% N=3) ed Etanercept (40 % N=4).

PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI	N° GRAVI
VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	497	15(3%)
ADALIMUMAB	20	3(15%)
VACCINO ROTAVIRUS	18	2(11%)
ETANERCEPT	10	4(40%)
PACLITAXEL	9	7(78%)
VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	6	1(16%)
TRASTUZUMAB	6	2(33%)
CEFTRIAZONE	6	3(50%)
LENALIDOMIDE	5	1(20%)
MICOFENOLATO MOFETILE	5	1(20%)
VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	5	1(20%)
FILGRASTIM	4	0
INFLIXIMAB	4	0
IMMUNOGLOBULINA UMANA NORMALE	4	1(25%)
TOFACITINIB	4	1(25%)
VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	4	1(25%)
VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/TETANO	4	1(25%)
VACCINO INFLUENZA VIRIONE SPLIT INATTIVATO	4	1(25%)
GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR	4	2(50%)
ENTECAVIR	3	0
IOEXOLO	3	0
VACCINO PAPILOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	3	0
BOSENTAN	3	1(33%)
EVEROLIMUS	3	1(33%)
GOLIMUMAB	3	1(33%)
PREDNISONA	3	1(33%)
ABEMACICLIB	2	0
APREMILAST	2	0
BELIMUMAB	2	0
CERTOLIZUMAB PEGOL	2	0
IOMEPROLO	2	0
RITUXIMAB	2	0
SECUKINUMAB	2	0
VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO	2	0
VACCINO INFLUENZA INATTIVATO	2	0
VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO	2	0

Tabella 9. I principi attivi con almeno 2 segnalazioni nel 4° trimestre 2019 (fonte dati: RNF - Vigisegn)

La Rete di FarmacoVigilanza della Regione Puglia

Responsabili Locali di FarmacoVigilanza

PROV.	STRUTTURA	REFERENTE	TELEFONO	MAIL
BA	ASL BA	Dott.ssa Adriana Serinelli	0805842225	areafarmaceutica.aslbari@pec.rupar.puglia.it
BR	ASL BR	Dott.ssa Angelica Sgarangella	0831510339	protocollo.asl.brindisi@pec.rupar.puglia.it areafarmaceutica@asl.brindisi.it ; angelica.sgarangella@aslbrindisi.it
BT	ASL BT	Dott.ssa Francesca Vittoria Rizzi	0883483436	francesca.rizzi@aslbat.it ; farmacovigilanza@aslbat.it ; (area.farmaceutica@mailcert.aslbat.it)
FG	ASL FG	Dott. Renato Lombardi	0881884716	servizio.farmaceutico@aslfg.it ;> renato.lombardi@aslfg.it
LE	ASL LE	Dott.ssa Caterina Montinari	0832215795	farmaceutico@ausl.le.it ; segreteria.farmaceutico@ausl.le.it ; area.farmaceutica.asl.lecce@pec.rupar.puglia.it
TA	ASL TA	Dott. Emanuele Umberto Ferri	0997786141	fv.asltaranto@libero.it
BA	A.O.U. POLICLINICO BARI	Dott.ssa Margherita Padovano	080 5592254	margherita.padovano@policlinico.ba.it ; farmacovigilanza@policlinico.ba.it ; farmacia.policlinico.bari@pec.rupar.puglia.it
BA	ENTE ECCL. OSPEDALE GEN. REG. MIULLI	Dott.ssa Martina Cortelletti	0803054297-	m.cortelletti@miulli.it ; direzionesanitaria.miulli@legalmail.it
BA	IRCCS "S. DE BELLIS"	Dott. Pietro Trisolini	0804994187- 630	pietro.trisolini@irccsdebellis.it ; dirgenerale.debellis@pec.rupar.puglia.it
BA	I.C.S. MAUGERI	Dott.ssa Maria Ruccia	0807814323	maria.ruccia@icsmaugeri.it ; ufficio.personale@pec.fsm.it
BA	IRCCS ONCOLOGICO "GIOVANNI PAOLO II"	Dott.ssa Concetta Calabrò	0805555178	concetta.calabro@oncologico.bari.it ; direzione.generale@pec.oncologico.bari.it
BR	IRCCS MEDEA	Dott. Antonio Trabacca	0831349643	antonio.trabacca@os.lnf.it ; ostuni@pec.lanostrafamiglia.it
FG	A.O. OSPEDALI RIUNITI FOGGIA	Dott.ssa Rosanna Stea	3337504269	farmacovigilanza.ospriunitifg@pec.rupar.puglia.it ; farmacovigilanza.ospriunitifg@pec.rupar.puglia.it
FG	IRCCS CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA	Dott.ssa Anna Massetani	0882410210-408	a.massetani@operapadrepio.it
LE	PIA FOND. DI CULTO E RELIGIONE "G. PANICO"	Dott.ssa Antonietta Giuseppa Ferraro	0833773600 /3111	serv.farmacia@cert.piafondazionepanico.it ; serv.farmacia@cert.piafondazionepanico.it ; dir.farmacia@piafondazionepanico.it

Centro Regionale di FarmacoVigilanza

RESPONSABILE REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA

Dott. Paolo Stella Dirigente Servizio Politiche del Farmaco

REFERENTE DEL CRFV

Dott.ssa Domenica Ancona Direttore Dipartimento Farmaceutico ASL BT

RESPONSABILE REGIONALE AMMINISTRATIVO

Dott.ssa Maria Cristina Carbonara Funzionario P.O. Servizio Politiche del Farmaco

SEDE CENTRALE

Dott.ssa Sharon Natasha Cox tel. 080 5406743

Dott. Giandomenico Redavid tel. 080 5406741

Dott.ssa Stella Saponaro tel. 080 5406742

SEDE OPERATIVA

Dott. Gianluca Grimaldi tel. 0883 483516

Dott.ssa Anna Stella Lonigro tel. 0883 483515

Dott.ssa Roberta Lupoli tel. 0883 483514

Dott.ssa Giulia Rotondo tel. 0883 483514

e-mail: farmacovigilanza@regione.puglia.it