



# BRFV

Bollettino Regionale di Farmacovigilanza

Anno I - numero 3 - mesi Ottobre-Dicembre 2019

**ALERT**

**INTERVISTA**

**APPROFONDIMENTI**

**Segnalazioni**

**FARMACOVIGILANZA**

**REGIONALE**

**Centro Regionale Farmacovigilanza**

**XELJANZ**

**ULIPRISTAL PÍCATO**

**EECALTA**

**FLUCITOSINA**

**ZOMACTON**

**Cíproterone acetato**

**Mepact**

**ANDAMENTO**



**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](mailto:farmacovigilanza@regione.puglia.it)**

**Sharon Natasha COX**

**Gianluca GRIMALDI**

**Anna Stella LONIGRO**

**Roberta LUPOLI**

**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](http://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 II - Numero 3 ( gennaio – giugno 2020)

## L'INTERVISTA

Intervista alla dott.ssa Adriana Serinelli Responsabile Locale di Farmacovigilanza ASL Bari ..... 7

## ALERT DI FARMACOVIGILANZA: NII di AIFA (01/01/2020 - 30/06/2020)

ZOMACTON® (somatropina): modifica della denominazione del dispositivo utilizzato per la somministrazione del medicinale ..... 9

NEXPLANON (etonogestrel) - 68 mg impianto per uso sottocutaneo Aggiornamento delle istruzioni di inserimento e di rimozione al fine di minimizzare i rischi di danno neurovascolare e migrazione dell'impianto..... 10

LEMRADA (alemtuzumab): limitate le indicazioni terapeutiche, introdotte ulteriori controindicazioni e misure di minimizzazione del rischio..... 12

▼PICATO (ingenolo mebutato) - Sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio a causa del rischio di tumori cutanei maligni..... 14

ECALTA (anidulafungina) 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione: la soluzione per infusione non deve essere più congelata..... 15

XELJANZ (tofacitinib): aumentato rischio di tromboembolismo venoso e aumentato rischio di infezioni gravi e fatali..... 16.

TRISENOX (triossido di arsenico) – rischio di errore terapeutico conseguente all'introduzione del dosaggio 2 mg/ml..... 18

MEPACT 4 mg (mifamurtide): Potenziale perdita o malfunzionamento del filtro..... 19

BCG – Bacillo Calmette Guérin, BCG-medac – Implementazione della Scheda di allerta per il paziente..... 46  
Restrizioni all'uso di ciproterone acetato per il rischio di meningioma..... 20

BCG – Bacillo Calmette Guérin, BCG-medac BCG– Implementazione della Scheda di allerta per il paziente.....20

Ulipristal acetato 5 mg non deve essere utilizzato nel trattamento del fibroma uterino mentre è in corso la procedura di revisione del rischio epatico.. ..... 21

Restrizioni all'uso di ciproterone acetato per il rischio di meningioma..... 26

.. Zecovir, Brivirac (brivudina): tossicità potenzialmente fatale delle fluoropirimidine quando somministrate poco prima o contemporaneamente alla brivudina o usate entro 4 settimane dalla fine del trattamento con brivudina..... 24

... Medicinali contenenti 5-fluorouracile (i.v.), capecitabina e tegafur: test pre-trattamento per identificare i pazienti con deficit di DPD ad aumentato rischio di tossicità grave..... 26

. Flucitosina: raccomandazioni aggiornate per l'uso in pazienti con deficit di diidropirimidina deidrogenasi (DPD).....27

## APPROFONDIMENTI

L'EMA consiglia di continuare a usare i farmaci per ipertensione, malattie cardiache o renali durante la pandemia da COVID- ..... 28

## PILLOLE DI STORIA

Parliamo di storia della Farmacovigilanza: «La Farmacovigilanza nella Storia Virale/Pandemica e non solo» (prima parte) ..... 30

## ANDAMENTO DELLE SEGNALAZIONI IN PUGLIA NEL 1° e 2° TRIMESTRE 2020

Andamento segnalazioni 1° trimestre 2020.....38

Andamento segnalazioni 2° trimestre 2020.....45

# 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)

# Il Responsabile Locale di Farmacovigilanza....

Intervista alla dott.ssa Adriana Serinelli,  
Farmacista Dirigente Responsabile Struttura Semplice di  
Farmacovigilanza ASL Bari



Dott.ssa Adriana Serinelli  
Farmacista Dirigente Responsabile Struttura  
Semplice di Farmacovigilanza  
Area Gestione Servizio Farmaceutico ASL Bari

**D** Gentilissima Dott.ssa Serinelli, Adriana per la maggior parte di noi farmacisti pugliesi, in qualità di “memoria storica” come Responsabile di Farmacovigilanza della ASL Bari, potrebbe raccontarci, alla luce della sua esperienza, come sia cambiata nel tempo la farmacovigilanza in Puglia? Per quanti anni se ne è occupata e per quali ragioni, secondo Lei, questa funzione è così importante? Come sono cambiati i sistemi ed i supporti previsti per effettuare una segnalazione di sospetta ADR?

**R** La FV ha mosso i primi passi, anche in Puglia, con l’istituzione della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). La rete, attiva dal novembre 2001, garantisce da un lato la raccolta, la gestione e l’analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci (ADR) e, dall’altro, la pronta e capillare diffusione delle informazioni diramate dall’AIFA in merito alla sicurezza dei farmaci, attraverso un network che coinvolge l’AIFA, le 20 Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, le Aziende Sanitarie Locali, gli Ospedali, gli Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico e le industrie farmaceutiche. La mia prima nomina ricordo sia stata fatta con una delibera, datata maggio 2002, con la quale mi venne conferito l’incarico di responsabile di F.V., incarico riconfermato, poi, nel 2013, quando ormai si parlava di ASL BA dopo l’ accorpamento delle ASL ex BA/2, BA/3, BA/4 e BA/5. Non dimentico la grande passione dei numerosi colleghi farmacisti che, con il nascere, in Puglia, dei Progetti di

Farmacovigilanza attiva riguardanti tanti aspetti della vita dei farmaci e dei vaccini mi hanno supportato e fatto conoscere sempre più approfonditamente questo delicatissimo ambito della nostra attività come farmacisti di parte pubblica. Dal 2006 in poi, le attività di farmacovigilanza sono state potenziate attraverso il consolidamento della rete nazionale (con il coinvolgimento dei centri regionali CRFV) ed il loro collegamento, tramite Aifa, ad Eudravigilance ed al Centro Organizzazione Mondiale della Sanità per il Monitoraggio Internazionale dei Farmaci di Uppsala. Per circa vent’anni, nel Dipartimento farmaceutico della ASL Bari, mi sono occupata di questo delicatissimo settore chiudendo l’anno 2019 con oltre 250 reazioni avverse, inserite in RN. In tutti questi anni ho inteso per FV il complesso delle attività finalizzate a valutare, in maniera continuativa, tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e ad assicurare, per tutti medicinali in commercio, un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione. Voglio inoltre ricordare che il monitoraggio della sicurezza del farmaco è un imprescindibile strumento di appropriatezza prescrittiva. Mi chiedete come sia variato, nel corso degli anni, il modo di segnalare una sospetta reazione avversa. Certamente è variata perché, da una segnalazione orale fatta dal paziente al suo medico di famiglia o al farmacista di fiducia, si è passati alla compilazione di una scheda - formulata dal Ministero - esclusivamente dedicata a questa problematica. Ancora oggi si lavora su una scheda sempre più dettagliata; basti pensare che, prima ancora che ci fosse una scheda dedicata esclusivamente alla FV, la segnalazione di quello che poteva essere una reazione inaspettata, in seguito all’

assunzione di un farmaco, veniva "raccontata" al medico di famiglia o al farmacista di fiducia. Non sempre tale segnalazione, poi, a differenza di oggi, aveva seguito. Ricordo che le prime schede arrivavano per posta e, dopo un po' "di giri sulla mia scrivania" venivano conservate e poi opportunamente e archiviate una volta che a loro veniva attribuito il numero della segnalazione da parte dell' Aifa in Rete Nazionale. Successivamente anche allora, veniva da me inviata una "risposta" al segnalatore al quale veniva riferito il numero della scheda attribuito in RN. Con il tempo, la presenza del fax (oggi in disuso), ha agevolato l' invio delle schede e per fortuna con l'e-mail oggi è tutto più veloce. Una grossa novità che ha, secondo me, determinato una maggiore partecipazione al sistema di segnalazione delle ADR da parte di tutti, sia medici che altri operatori sanitari, oltre che farmacisti e cittadini, è stata la possibilità di effettuare una segnalazione spontanea su Vigifarmaco, una piattaforma facilmente accessibile che, oltre a guidare il segnalatore, fornisce e consente anche al paziente stesso di autosegnalare la reazione.

**D** Come RLFV con l'avvicinarsi, negli anni, di tanti colleghi farmacisti nel Suo gruppo di lavoro, come si è trasformato il rapporto con il CRFV della Regione Puglia e con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) al fine della programmazione delle attività di sorveglianza degli eventi avversi?

**R** E' da tempo che le competenze richieste per svolgere il lavoro come RLFV sono multidisciplinari, ma in particolare sono richieste a noi farmacisti che ci occupiamo di FV oltre alle nostre specifiche conoscenze come esperti del farmaco anche competenze cliniche, epidemiologiche e tossicologiche, oltre che conoscenze specifiche sul sistema di farmacovigilanza. I Progetti ai quali abbiamo aderito che, nel tempo, sono stati proposti da Aifa hanno visto numerosi colleghi avvicinarsi in questo campo e molti di loro, dopo questa formativa esperienza, sono anche diventati, superando i concorsi svoltisi negli anni, miei colleghi farmacisti dirigenti.

Ritengo che avere, stabilmente, almeno una persona di supporto per le attività di FV mi abbia consentito di svolgere il mio incarico aziendale e di rapportarmi meglio ed in modo attivo con Aifa, oltre a permettermi di coordinare i vari Progetti ai quali abbiamo partecipato, alle volte anche come ASL appartenente alla Regione proponente, anche in considerazione del fatto che la mia ASL è una delle più grandi in Italia.

**D** La riorganizzazione del CRFV della Regione Puglia ai sensi della DGR 317/2018 ha previsto, con un modello federato innovativo, la costituzione di un CRFV, con sede regionale a Bari, e di un CRFV con sede operativa del centro, presso la ASL Bt a Trani. Il primo dedicato alle attività di indirizzo e controllo, l'altro dedicato alla operatività e, quindi, molto più vicino ai RLFV. In Puglia è stato previsto ed attuato un ampliamento della dotazione organica di personale a supporto del CRFV e, quindi, un reclutamento di altri farmacisti esperti in farmacovigilanza applicati presso le varie Aziende e Strutture Sanitarie Pugliesi. In quale modo, sempre secondo la Sua esperienza, il potenziamento del CRFV sta garantendo una più attenta gestione delle schede di segnalazione e un maggior supporto ai RLFV, consentendo di migliorare la qualità delle segnalazioni inserite in Rete?

**R** Posso dire che il mio lavoro, in seguito alla riorganizzazione del CRFV attuata in Puglia, è stato notevolmente supportato dal Centro a cui si è affidato il compito di sostenere e coordinare le attività regionali in materia di farmacovigilanza, assicurandone il buon funzionamento in stretta collaborazione con il sistema nazionale di FV. In particolare, secondo quanto da me notato, il CRFV ha contribuito con attenzione e puntualità sin dalla sua prima istituzione in Puglia nel 2016:

- alla verifica delle segnalazioni inserite nella Rete di farmacovigilanza della Puglia, con particolare riferimento alla qualità dell'inserimento e alla codifica delle informazioni (farmaci e reazioni avverse);
- alla formazione/aggiornamento ed ha fornito supporto per noi responsabili locali di farmacovigilanza;
- all'inserimento in RN (su richiesta di supporto) per le segnalazioni in caso di difficoltà della struttura locale;
- fornendo supporto ai responsabili locali di farmacovigilanza nelle attività di formazione/informazione di ritorno rivolte ai segnalatori;
- all'attività di formazione/informazione gestita dall'Aifa;
- all'analisi semestrale dei potenziali segnali derivanti dalle reazioni avverse presenti nella Rete nazionale di farmacovigilanza, in collaborazione con l'Aifa;
- l'analisi dei potenziali segnali relativi alle reazioni avverse a vaccini presenti nella Rete nazionale di farmacovigilanza, in collaborazione con l'Aifa;
- alle attività di farmacovigilanza con l'Aifa condividendo con noi ogni utile aggiornamento.



Ritiene sia stata fatta una giusta attività di promozione da parte del CRFV per la formazione degli operatori sanitari per la valutazione dei risultati del sistema di farmacovigilanza e l'implementazione di programmi per il miglioramento dello stesso? E per la divulgazione dei risultati raggiunti? Dal CRFV Puglia è stata aggiornata ed implementata la nuova versione della pagina web istituzionale del CRFV all'interno del portale regionale sanitario "Puglia Salute" (<https://www.sanita.puglia.it/dispositivi-medici>)? In base alla sua annoverata esperienza ritiene che il portale possa essere utile e di facile consultazione per il RLFV?



Come RLFV ho potuto partecipare, con conseguente personale aggiornamento e formazione, sia ad incontri offerti ed organizzati dal nostro CRFV come Corsi residenziali, sia ad incontri proposti in forma di FAD. Inoltre il CRFV ha coordinato, per noi RL tutti, il collegamento con Aifa durante aggiornamenti o importanti iniziative di FV. Sul Portale della Regione Puglia ho spesso apprezzato la facilità di consultazione e il reale aggiornamento su di esso realizzato con il supporto del nostro CRFV; dalla pagina web è possibile accedere alle informazioni relative a: 1) recapiti del personale operante nel CRFV; 2) indicazioni sulle modalità di segnalazione; 3) elenco costantemente aggiornato dei Responsabili Locali di FarmacoVigilanza (RLFV); 4) progetti di farmacovigilanza attiva con tutte le relative informazioni; 5) note informative AIFA riguardanti la sicurezza dei farmaci; 6) eventi formativi e/o iniziative del Centro regionale.



Nel ringraziarLa per la gentilezza che da sempre La contraddistingue, oltre ad una grande professionalità come Farmacista, Le chiediamo: cosa si sente di augurare a chi, come farmacista, oggi si occupa sul campo di questo settore?



Ringrazio voi per avermi dato la possibilità di raccontare la mia esperienza come RLFV sviluppata in un arco di circa venti anni. Per chi oggi si affaccia a quest'ambito della sorveglianza post marketing non posso che suggerire una sempre più peculiare preparazione seguendo, magari, Corsi universitari tipo Master di primo o secondo livello, poiché la preparazione in questo settore è imprescindibile. Poi, non posso che augurarmi che, anche in Puglia, possa raggiungersi una stabilità regionale per il personale dei farmacisti impegnati nella gestione del CFRV, sia della sede

operativa che di quella regionale, visto il notevole apporto professionale del quale ho "piacevolmente approfittato" negli ultimi anni. Del resto, la stessa Aifa si è orientata, a giusta ragione, per il consolidamento strutturale di questi uffici regionali, ed ha garantito in tutti questi anni, con il suo apporto anche finanziario, non solo lo svolgimento di Progetti regionali ma anche una stabile presenza dei CRFV in ogni regione. Nella ASL BA sono stata anche il responsabile della Dispositivo vigilanza ed a supporto di questa sempre più impegnativa attività auspico che, con il tempo, venga previsto un analogo sistema di sorveglianza magari con un Centro Regionale per i Dispositivi Medici. Farmacisti esperti in dispositivi medici, potrebbero anche fornire un utilissimo supporto alla corretta dispensazione degli stessi, oltre che essere un ulteriore strumento di appropriatezza del loro corretto impiego e per contro, partecipare così al contenimento della spesa sanitaria ad essi destinata.

## Zomacton® (somatropina): modifica della denominazione del dispositivo utilizzato per la somministrazione del medicinale

Zomacton 4 mg è indicato per il trattamento prolungato di bambini con deficit della crescita dovuto a una inadeguata secrezione dell'ormone della crescita e per il trattamento prolungato del ritardo della crescita dovuto alla Sindrome di Turner diagnosticata tramite analisi cromosomica.

Zomacton 10 mg è indicato per il trattamento prolungato di bambini con deficit della crescita dovuto ad una inadeguata secrezione dell'ormone della crescita e per il trattamento prolungato del ritardo della crescita dovuto alla Sindrome di Turner diagnosticata tramite analisi cromosomica.

Zomacton 10 mg non è attualmente commercializzato in Italia.

Il dispositivo senza ago utilizzato per la somministrazione di Zomacton 4 mg, precedentemente denominato ZomaJet® 2 Vision" è stato rinominato "ZomaJet 4®". Il dispositivo senz'ago utilizzato per la somministrazione di Zomacton 10 mg, precedentemente denominato "ZomaJet Vision X" è stato rinominato "ZomaJet® 10". Le modifiche della denominazione sono state adottate per evitare confusione, e in modo che il nome del dispositivo richiami il dosaggio di medicinale con cui esso viene utilizzato (ZomaJet 4 per la somministrazione di Zomacton 4 mg e ZomaJet 10 per la somministrazione di Zomacton 10 mg ). Nessuna altra modifica è stata apportata né al dispositivo né al medicinale.

### Maggiori informazioni

La denominazione del dispositivo senza ago utilizzato per la somministrazione di Zomacton 4 mg è stata modificata, pertanto il dispositivo "ZomaJet® 2 Vision" sarà ora denominato "ZomaJet® 4".

La denominazione del dispositivo senza ago utilizzato per la somministrazione di Zomacton 10 mg è stata modificata, pertanto il dispositivo "ZomaJet Vision X®" sarà ora denominato "ZomaJet® 10". Zomacton 10 mg non è attualmente commercializzato in Italia.

Medicinale	Denominazione attuale del dispositivo	NUOVA denominazione del dispositivo
Zomacton 4	Zomajet 2 vision	Zomajet 4
Zomacton 10	Zomajet Vision X	Zomajet 10

Medicinale

Denominazione attuale del dispositivo

NUOVA denominazione del dispositivo

Zomacton 4

Zomajet 2 vision

Zomajet 4

Zomacton 10

Zomajet Vision X

Zomajet 10

- I dispositivi vengono modificati solo nella denominazione, la quale richiama il dosaggio del farmaco per il quale il dispositivo è destinato in modo da ridurre il rischio di confusione.

- Non sono state apportate altre modifiche ai dispositivi, né nell'aspetto né nel funzionamento, e non sono stati modificati i dosaggi dei medicinali. Pertanto dispositivo e medicinale devono continuare ad essere utilizzati nello stesso modo, come indicato nelle istruzioni per l'uso.

Maggiori informazioni

Zomacton è un medicinale a base di somatropina.

Riassunto

Zomacton® (somatropina): modifica della denominazione del dispositivo utilizzato per la somministrazione del medicinale

- La denominazione del dispositivo senza ago utilizzato per la somministrazione di Zomacton 4 mg è stata modificata, pertanto il dispositivo "ZomaJet® 2 Vision" sarà ora denominato "ZomaJet® 4".

- La denominazione del dispositivo senza ago utilizzato per la somministrazione di Zomacton 10 mg è stata modificata, pertanto il dispositivo "ZomaJet Vision X®" sarà ora denominato "ZomaJet® 10". Zomacton 10 mg non è attualmente commercializzato in Italia.

### BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: Zomacton.
2. Nota Informativa Importante per medicinali a base di Somatropina "Nota Informativa Importante su Zomacton (Somatropina)." (13/01/2020) <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-zomacton-somatropina->.

## NEXPLANON (etonogestrel) - 68 mg impianto per uso sottocutaneo

### Aggiornamento delle istruzioni di inserimento e di rimozione al fine di minimizzare i rischi di danno neurovascolare e migrazione dell'impianto

Nexplanon è un impianto contraccettivo ormonale non biodegradabile, a singolo bastoncino, a durata d'azione prolungata, inserito a livello sottocutaneo.

Se l'impianto viene inserito a un livello più profondo rispetto a quello sottocutaneo ("inserimento in profondità"), può verificarsi un danno neurale o vascolare. L'inserimento in profondità o non corretto è stato associato a parestesia (dovuta a danno neurale) e a migrazione dell'impianto (dovuta ad inserimento intramuscolare o fasciale). In tutto il mondo, sono stati identificati 107 casi di migrazione dell'impianto verso l'arteria polmonare o il torace, dall'autorizzazione all'immissione in commercio di Nexplanon (27 dicembre 2000) al 3 settembre 2019.

Sulla base del parere di esperti del settore e di un'ulteriore precisazione della regione anatomica del braccio con il più basso numero di strutture vascolari/neurologiche, sono state aggiornate le istruzioni del sito di inserimento dell'impianto e la posizione del braccio durante l'inserimento al fine di minimizzare il rischio di danno neurovascolare a seguito di inserimento in profondità. Il sito di inserimento deve trovarsi nell'area che sovrasta il muscolo tricipite, una zona generalmente priva di vasi sanguigni e nervi. Inoltre, il braccio della donna deve essere piegato all'altezza del gomito con la mano sotto la testa (o il più vicino possibile) durante l'inserimento e la rimozione dell'impianto. Questa flessione aumentata deve deviare il nervo ulnare lontano dal sito di inserimento, potenzialmente riducendo ulteriormente il rischio di danno del nervo ulnare durante l'inserimento e la rimozione dell'impianto.

Al fine di minimizzare ulteriormente il rischio di inserimento in profondità e le sue potenziali conseguenze, la corretta posizione dell'impianto (a livello sottocutaneo) deve essere confermata con la palpazione da parte dell'operatore sanitario e della donna al momento dell'inserimento. Si raccomanda agli operatori sanitari di palpare l'impianto ad ogni visita di controllo e di istruire la donna a contattare il medico il prima possibile se non riesce a sentire l'impianto in qualsiasi momento tra un controllo medico e l'altro.

L'operatore sanitario deve istruire la donna a mostrare la Scheda di Allerta per il Paziente all'operatore sanitario ad ogni visita di controllo relativa all'uso dell'impianto. Si raccomanda che la donna torni per un controllo medico tre mesi dopo l'inserimento dell'impianto. Gli impianti non palpabili devono essere rimossi esclusivamente da un operatore sanitario esperto nella rimozione degli impianti posizionati in profondità e con familiarità nella localizzazione dell'impianto e nell'anatomia del braccio.

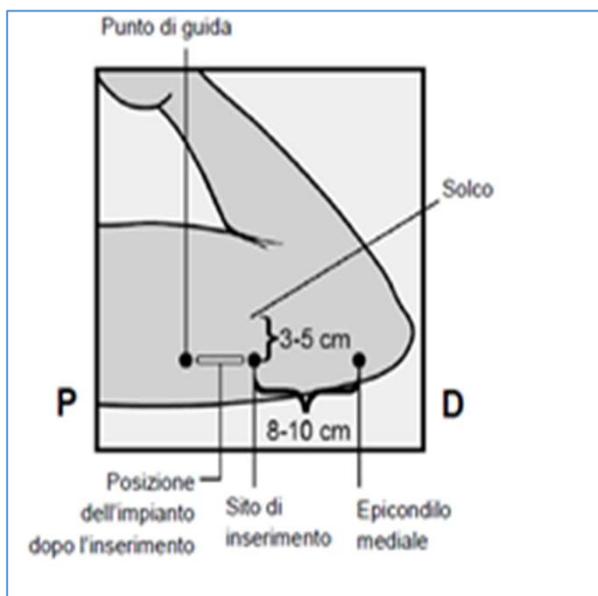
È vivamente raccomandato che Nexplanon venga inserito e rimosso esclusivamente da operatori sanitari che abbiano completato l'addestramento relativo all'uso dell'applicatore di Nexplanon e alle tecniche di inserimento e rimozione dell'impianto e che, laddove appropriato, venga richiesta la supervisione di un esperto prima di inserire o rimuovere l'impianto.

#### Riassunto

Sono stati riportati casi di danno neurovascolare e migrazione dell'impianto dal sito di inserimento nel braccio o in rari casi nell'arteria polmonare, che possono essere correlati ad un inserimento in profondità o non corretto di Nexplanon. Al fine di minimizzare ulteriormente il rischio di danno neurovascolare e di migrazione dell'impianto, sono state aggiornate le istruzioni di inserimento e di rimozione dell'impianto come segue:

- **aggiornamento della posizione del braccio:** il braccio della donna deve essere piegato all'altezza del gomito con la mano sotto la testa (o il più vicino possibile) durante l'inserimento e la rimozione dell'impianto;

- **aggiornamento del sito di inserimento dell'impianto:** l'impianto deve essere inserito a livello sottocutaneo appena sotto la pelle nella zona interna della parte superiore del braccio non dominante. Il sito di inserimento aggiornato sovrasta il muscolo tricipite a circa 8-10 cm dall'epicondilo mediale dell'omero e 3-5 cm posteriore (sotto) al solco (scanalatura) tra i muscoli bicipite e tricipite.



è disponibile un indirizzo URL, contenente i video che mostrano le procedure di inserimento e di rimozione di Nexplanon, all'indirizzo: [www.nexplanonvideos.eu](http://www.nexplanonvideos.eu)

- **controllare la presenza dell'impianto:** l'operatore sanitario deve palpare l'impianto subito dopo l'inserimento e ad ogni visita di controllo. Si raccomanda che la donna torni per un controllo medico tre mesi dopo l'inserimento di Nexplanon. L'operatore sanitario deve istruire la donna a palpare delicatamente l'impianto, occasionalmente, per assicurarsi che l'impianto rimanga nella giusta posizione. Se l'impianto non è più palpabile, deve contattare il medico il prima possibile. Si ricorda all'operatore sanitario di consegnare alla paziente la Scheda di Allerta per il Paziente (precedentemente, Scheda per l'Utilizzatrice), nella quale è riportata questa informazione;

- **rimozione degli impianti non palpabili:** devono essere rimossi esclusivamente da un operatore sanitario esperto nella rimozione di impianti posizionati in profondità e con familiarità nella localizzazione degli impianti e nell'anatomia del braccio.

## BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: Nexplanon
2. Nota Informativa Importante per medicinali a base Etagestronel (01/2020) <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-etagestronel-nexplanon>.

## LEMTRADA (alemtuzumab): limitate le indicazioni terapeutiche, introdotte ulteriori controindicazioni e misure di minimizzazione del rischio

L'impiego di Lemtrada è risultato associato al rischio di reazioni avverse gravi, a volte fatali. Sono state introdotte nuove limitazioni all'utilizzo come di seguito riportato:

LEMTRADA è indicato come singola terapia modificante la malattia in adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) altamente attiva per i seguenti gruppi di pazienti:

- Pazienti con malattia altamente attiva nonostante un ciclo completo e adeguato di trattamento con almeno una terapia modificante la malattia (DMT) o
- Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente severa in rapida evoluzione, definita da 2 o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto a una RM precedente recente.

Ulteriori controindicazioni:

- Pazienti con infezione acuta grave fino a completa risoluzione;
- Pazienti con ipertensione non controllata;
- Pazienti con anamnesi di dissezione arteriosa delle arterie cervico-cefaliche;
- Pazienti con anamnesi di ictus;
- Pazienti con anamnesi di angina pectoris o infarto miocardico;
- Pazienti con coagulopatia nota, soggetti a terapia antiplastrinica o anticoagulante;
- Pazienti con altre patologie autoimmuni concomitanti (oltre alla SM).

• Lemtrada deve essere somministrato solo in ambiente ospedaliero con possibilità di accesso immediato a terapia intensiva, poiché possono verificarsi reazioni gravi come ischemia miocardica o infarto del miocardio, emorragia cerebrale o emorragia polmonare che possono verificarsi durante o subito dopo l'infusione. I pazienti devono essere attentamente monitorati e devono essere invitati a contattare il proprio medico nel caso in cui qualsiasi segno o sintomo di reazioni gravi si dovesse manifestare poco dopo l'infusione.

- I pazienti devono essere monitorati per disturbi autoimmuni per almeno 48 mesi dopo l'ultima infusione e devono essere informati che questi disturbi possono verificarsi anche oltre 48 mesi dall'ultima infusione.

### Informazioni generali

L'EMA ha riesaminato il rapporto beneficio/rischio di Lemtrada alla luce delle nuove evidenze di reazioni avverse gravi, a volte fatali, riportate nell'uso post-marketing. Le misure di minimizzazione del rischio già esistenti non sono risultate essere adeguate per la gestione di tali rischi.

L'EMA ha concluso che ischemia miocardica, infarto miocardico, emorragia cerebrale, dissezione delle arterie cervico-cefaliche, emorragia alveolare polmonare e trombocitopenia possono verificarsi raramente in stretta associazione temporale con l'infusione di Lemtrada. In molti casi, l'insorgenza delle reazioni è avvenuta entro pochi giorni dall'infusione e i pazienti non presentavano fattori di rischio classici per tali eventi.

Inoltre, è stato dimostrato un nesso causale anche tra la somministrazione di Lemtrada e l'insorgenza di epatite autoimmune, emofilia A e linfocitocitosi emofagocitica (HLH). L'HLH è una sindrome da attivazione immunitaria, potenzialmente letale, caratterizzata da febbre, epatomegalia e citopenia. È associata ad alta mortalità se non riconosciuta precocemente e trattata.

I disturbi autoimmuni si verificano entro mesi o anni dopo l'inizio del trattamento con Lemtrada. L'esame clinico e i test di laboratorio devono essere condotti periodicamente fino ad almeno 48 mesi dopo l'ultimo ciclo di Lemtrada per identificare precocemente i segni di malattie autoimmuni. I pazienti che sviluppano autoimmunità devono essere valutati per altre condizioni mediate da autoimmunità. I pazienti e i medici devono essere consapevoli del fatto che possibili disturbi autoimmuni possono verificarsi oltre 48 mesi dall'ultimo trattamento con Lemtrada.

In pazienti trattati con Lemtrada è stata inoltre segnalata la riattivazione del virus Epstein-Barr (EBV), inclusi casi di epatite grave da EBV.

La revisione di EMA ha concluso che è necessario limitare l'indicazione terapeutica di Lemtrada (vedi Riepilogo sopra) e introdurre nuove controindicazioni (Vedi Riepilogo sopra) e misure di minimizzazione del rischio.

Il trattamento con LEMTRADA deve essere iniziato e supervisionato esclusivamente da un neurologo con esperienza nel trattamento di pazienti con sclerosi multipla (SM) in ambiente ospedaliero con possibilità di accesso immediato a terapia intensiva. Devono essere disponibili specialisti e attrezzature per la diagnosi e la gestione tempestive delle reazioni avverse, in particolare ischemia miocardica e infarto miocardico, reazioni avverse cerebrovascolari, patologie autoimmuni e infezioni.

Medicinale	Denominazione attuale del dispositivo	NUOVA denominazione del dispositivo *
Zomacton 4	Zomajet 2 vision	Zomajet 4
Zomacton 10	Zomajet Vision X	Zomajet 10

Le seguenti istruzioni per l'infusione hanno lo scopo di ridurre le reazioni gravi temporalmente associate all'infusione di Lemtrada

- Valutazioni pre-infusione:

o Ottenere ECG e valutazione dei segni vitali al basale, comprese frequenza cardiaca e pressione arteriosa;

o Eseguire analisi di laboratorio (emocromo completo con conta differenziale, transaminasi

sieriche, creatinina sierica, test della funzione tiroidea e analisi delle urine con

microscopia);

- Durante l'infusione:

o Eseguire il monitoraggio continuo/frequente (almeno ogni ora) della frequenza cardiaca,

della pressione arteriosa e dello stato clinico complessivo dei pazienti.

o Interrompere l'infusione:

- In caso di reazione avversa grave;

- Se il paziente manifesta sintomi clinici che suggeriscono lo sviluppo di una reazione

avversa grave associata all'infusione (ischemia miocardica, ictus emorragico,

dissezione arteriosa cervico-cefalica o emorragia alveolare polmonare);

- Post-infusione:

o L'osservazione per le reazioni all'infusione è raccomandata per un minimo di 2 ore dopo

l'infusione di LEMTRADA. I pazienti che presentano sintomi clinici suggestivi dello sviluppo

di una reazione avversa grave temporalmente associata all'infusione (ischemia miocardica,

ictus emorragico, dissezione arteriosa cervico-cefalica o emorragia alveolare polmonare)

devono essere sottoposti a un attento monitoraggio fino alla completa risoluzione dei

sintomi. Se necessario, il tempo di osservazione deve essere esteso (ospedalizzazione). I

pazienti devono essere istruiti sulla potenziale insorgenza tardiva di reazioni associate

all'infusione e sulla necessità di segnalare i sintomi e di richiedere cure mediche adeguate.

- La conta delle piastrine deve essere effettuata immediatamente dopo l'infusione nei giorni
- 3 e 5 del primo ciclo di infusione e immediatamente dopo l'infusione il giorno 3 di qualsiasi
- ciclo successivo. Una trombocitopenia clinicamente significativa deve essere seguita fino
- alla risoluzione. È necessario prendere in considerazione la consulenza di un ematologo.
- Queste misure saranno inserite nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Lemtrada. Verranno
- inoltre aggiornate la guida per il medico e la scheda di allerta per il paziente.

#### BIBLIOGRAFIA

1.) Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: Lemtrada®

2.) Nota Informativa Importante concordata con le autorità regolatorie europee ed AIFA (gennaio 2020): <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-lemtrada>.

## ▼ Picato (ingenolo mebutato) - Sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio a causa del rischio di tumori cutanei maligni

▼ Picato (ingenolo mebutato) viene usato per il trattamento della cheratosi attinica negli adulti, quando lo strato esterno della pelle interessata non è ispessito o rialzato. È disponibile come 150 microgrammi/grammo gel (per l'uso sul viso e sul cuoio capelluto) e 500 microgrammi/grammo gel (per l'uso sul tronco e sulle estremità).

Al momento della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio si era già tenuto conto del potenziale di Picato di indurre tumore cutaneo maligno. Da allora, molti studi hanno evidenziato una

La maggiore incidenza di tumori, nell'area di pelle trattata, nei pazienti che hanno utilizzato ingenolo mebutato o un estere correlato, e precisamente:

- I risultati finali di uno studio di sicurezza, condotto per 3 anni in 484 pazienti, hanno mostrato una maggiore incidenza di carcinoma a cellule squamose con ingenolo mebutato rispetto a imiquimod (3,3% rispetto a 0,4% dei pazienti).
- E' stata osservata una maggiore incidenza di tumori benigni con ingenolo mebutato rispetto al solo veicolo (1,0% rispetto a 0,1% dei pazienti) in studi aggregati della durata di 8 settimane condotti in 1.262 pazienti;
- si è osservata inoltre una maggiore incidenza di tumori, inclusi carcinoma basocellulare, malattia di Bowen e carcinoma a cellule squamose, nel gruppo trattato con ingenolo disoxato (un estere correlato a ingenolo mebutato, il cui sviluppo è stato interrotto) rispetto al solo veicolo in quattro studi clinici condotti in 1.234 pazienti (7,7% rispetto a 2,9% dei pazienti).

Sono state inoltre ricevute segnalazioni successive all'immissione in commercio di tumori della pelle verificatisi in pazienti trattati con Picato. Il tempo di insorgenza variava da alcune settimane ad alcuni mesi.

Sebbene permangano varie incertezze, e l'EMA continui la sua revisione sui dati disponibili, tenendo conto delle crescenti preoccupazioni sul possibile rischio di tumori cutanei maligni, l'EMA ha raccomandato a titolo precauzionale la sospensione dell' autorizzazione di Picato nell'intera UE.

▼ Picato era 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. L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio/rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (<https://www.aifa.gov.it>) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

### Riassunto

- L'autorizzazione all'immissione in commercio di Picato (ingenolo mebutato) è sospesa a scopo precauzionale a causa delle crescenti preoccupazioni sul possibile rischio di tumori cutanei maligni, mentre l'EMA continua la sua valutazione.
- I risultati finali di uno studio per il confronto di Picato con un altro farmaco per la cheratosi attinica (imiquimod) hanno mostrato una maggiore incidenza di tumori cutanei nell'area di pelle trattata con Picato.
- Gli operatori sanitari non devono più prescrivere Picato e devono considerare opzioni di trattamento appropriate. Gli operatori sanitari devono consigliare ai pazienti di prestare attenzione all'eventuale presenza di lesioni cutanee e di rivolgersi tempestivamente a un medico nel caso in cui ciò si verifichi.
- Con Determinazione aDV-1/2020-4368 del 23 Gennaio 2020 è vietata la vendita del medicinale Picato in tutte le confezioni autorizzate

### 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.) Nota Informativa Importante per medicinali a base di Ingenolo mebutato "Nota Informativa Importante su Picato (ingenolo mebutato)." (27/01/2020) <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-picato>

## ECALTA (anidulafungina) 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione: la soluzione per infusione non deve essere più congelata.

- La specialità Ecalta è indicata nel trattamento delle candidiasi invasive in pazienti adulti e pediatrici di età compresa tra 1 mese e < 18 anni. Il trattamento con ECALTA deve essere iniziato da un medico esperto nel trattamento delle infezioni micotiche invasive.
  - Le attuali informazioni del prodotto del medicinale Ecalta (anidulafungina) consentono di congelare la soluzione per infusione (ricostituita), ma un recente studio condotto dal produttore ha indicato che queste condizioni di conservazione richiedono una revisione. Il congelamento del prodotto può portare alla formazione di particelle visibili a causa della mancanza di solubilità del principio attivo di Ecalta (anidulafungina) nella soluzione per infusione, a seguito della conservazione in condizioni di congelamento e al successivo scongelamento.
  - **Istruzioni per gli operatori sanitari:** contrariamente a quanto indicato nella versione attuale delle informazioni sul prodotto, la soluzione per infusione (ricostituita) **non deve essere congelata**. La soluzione per infusione può essere conservata a 25° C per 48 ore.
  - Gli stampati di Ecalta (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo) saranno aggiornati al più presto per includere le istruzioni corrette.
- ### ULTERIORI INFORMAZIONI SULLA PROBLEMATICHE DI SICUREZZA E RACCOMANDAZIONI
- La raccomandazione di modificare le condizioni di conservazione si basa su uno studio di infusione avviato per Ecalta al fine di valutare la stabilità durante l'uso della soluzione per tutte le condizioni di conservazione autorizzate e riportate negli stampati. Lo studio ha rilevato che le soluzioni per infusione erano Out of Limit (OOL) per quanto riguarda il test di Completezza e Trasparenza (Completeness and Clarity).
  - Il test Completeness and Clarity, in base alla Farmacopea USP (United States Pharmacopeia), è un test per verificare la presenza di particelle visibili; tale test è equivalente al test EP (European Pharmacopeia) Particulate Matter Visible. Laddove si è riscontrata una non conformità ai parametri del test,
- la soluzione per infusione conteneva numerose particelle bianche, amorfe che erano ben visibili dopo che la soluzione era stata scongelata e portata a temperatura ambiente. Le particelle visibili sono state identificate in bassa percentuale nelle soluzioni per infusione e solo per le sacche per uso endovenoso (e.v.) che erano state congelate. Il particolato osservato è stato identificato essere anidulafungina, il principio attivo di Ecalta. Tutti gli altri test condotti in questo studio di infusione sono risultati conformi.
  - L'attuale paragrafo 6.3 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, riporta erroneamente che la soluzione per infusione può essere congelata per almeno 72 ore. In base alle motivazioni sopra riportate, questa indicazione non deve essere seguita.
  - Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto include anche la seguente affermazione (che è tuttora corretta): "La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione per individuare l'eventuale presenza di particelle o alterazioni del colore. Se viene identificata la presenza di particelle o un'alterazione del colore, la soluzione deve essere scartata".
  - Una ricerca condotta nel database di sorveglianza post-marketing sull'anidulafungina, nel periodo dal 21 febbraio 2017 al 02 dicembre 2019, non ha rilevato problemi di sicurezza relativi all'OOL (Out of Limit) per il test USP Completeness and Clarity né presenza di particelle visibili nelle sacche per infusione dell'anidulafungina per uso endovenoso (e.v.)
  - Sono stati esaminati i reclami ricevuti in un periodo di cinque anni, dal 27 settembre 2014 al 27 settembre 2019, e non sono stati trovati reclami relativi a questa problematica

### BIBLIOGRAFIA

- 1.) Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: Ecalta®
- 2.) Nota Informativa Importante concordata con le autorità regolatorie europee ed AIFA (gennaio 2020): <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-ecalta>

## XELJANZ (tofacitinib): aumentato rischio di tromboembolismo venoso e aumentato rischio di infezioni gravi e fatali

Tofacitinib è un potente e selettivo inibitore della famiglia delle JAK. In saggi enzimatici, tofacitinib inibisce JAK1, JAK2, JAK3 e in misura minore Tyk2. Al contrario, tofacitinib ha un alto grado di selettività verso altre chinasi nel genoma umano. Nelle cellule umane, tofacitinib inibisce preferenzialmente la trasduzione del segnale mediata da recettori eterodimerici delle citochine che si associano con JAK3 e/o JAK1 con una selettività funzionale su recettori delle citochine che trasducono attraverso coppie di JAK2. L'inibizione di JAK1 e JAK3 ad opera di tofacitinib riduce il segnale di interleuchine (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) e di interferoni di tipo I e tipo II, che determinerà la modulazione della risposta immunitaria ed infiammatoria.

Tofacitinib come sopra descritto, è un inibitore della Janus chinasi (JAK) ed è indicato come terapia per:

- pazienti adulti affetti da artrite reumatoide da moderata a grave o artrite psoriasica attiva in pazienti che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia;
- pazienti adulti affetti da colite ulcerosa attiva da moderata a grave che hanno manifestato una risposta inadeguata o hanno perso la risposta o che sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un agente biologico.

In una Nota Informativa Importante dell'11 Febbraio AIFA scrive che:

- Nei pazienti che assumono tofacitinib è stato osservato un aumento del rischio di tromboembolismo venoso (TEV) dose-dipendente, compresi casi di embolia polmonare (EP), alcuni dei quali fatali, e trombosi venosa profonda (TVP).
- Tofacitinib deve essere usato con cautela nei pazienti con fattori di rischio di TEV noti, indipendentemente dall'indicazione e dal dosaggio.
- L'uso di tofacitinib 10 mg due volte al giorno per il trattamento di mantenimento in pazienti con colite ulcerosa (CU) che presentano fattori di rischio di TEV noti non è raccomandato, a meno che non esista un adeguato trattamento alternativo.

- Per il trattamento dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica, non deve essere superata la dose raccomandata di 5 mg due volte al giorno.

- Prima di iniziare la terapia con tofacitinib, è necessario informare i pazienti dei segni e dei sintomi di TEV e consigliare loro di consultare immediatamente un medico qualora manifestino questi sintomi durante la terapia.

- I pazienti di età superiore ai 65 anni presentano un aumentato rischio di contrarre infezioni gravi e talvolta fatali. Pertanto, in questi pazienti tofacitinib deve essere preso in considerazione solo se non è disponibile un adeguato trattamento alternativo.

Nel mese di maggio 2019, a seguito delle analisi preliminari dei risultati dello studio A3921133 (vedere sotto), sono state introdotte e comunicate per iscritto agli operatori sanitari misure temporanee relative all'uso di tofacitinib in pazienti con fattori di rischio di TEV. A conclusione di una procedura formale di revisione, tali misure temporanee vengono ora sostituite con raccomandazioni aggiornate, come specificato nel "riepilogo" di cui sopra. Le informazioni sul prodotto di Xeljanz e il materiale educativo per gli operatori sanitari e i pazienti verranno aggiornati di conseguenza.

**Lo Studio di sicurezza a lungo termine A3921133** si rivolgeva a pazienti affetti da artrite reumatoide;

si tratta di uno studio clinico in aperto in corso (N = 4362) per valutare la sicurezza cardiovascolare di tofacitinib 5 mg due volte al giorno e tofacitinib 10 mg due volte al giorno rispetto a una terapia con inibitori del TNF, in pazienti affetti da artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni e che presentano almeno un fattore di rischio cardiovascolare. In seguito ai risultati intermedi, il trattamento in studio con tofacitinib 10 mg due volte al giorno è stato interrotto e i pazienti sono passati a 5 mg due volte al giorno, a causa di un segnale di TEV e mortalità per tutte le cause.

Tromboembolismo venoso (EP e TVP)

Nell'analisi intermedia, è stata osservata un'incidenza aumentata e dose-dipendente di TEV in pazienti trattati con tofacitinib rispetto a quelli trattati con inibitori del TNF. I tassi di incidenza (IC al 95%) di EP per tofacitinib 10 mg due volte al giorno, 5 mg due volte al giorno e inibitori del TNF sono stati rispettivamente di 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) e 0,09 (0,02-0,26) pazienti con eventi per 100 pazienti-anno

L'hazard ratio (HR) di EP per tofacitinib 10 mg due volte al giorno e tofacitinib 5 mg due volte al giorno è stato rispettivamente di 5,96 (1,75-20,33) e 2,99 (0,81-11,06). I tassi di incidenza (IC al 95%) di TVP per tofacitinib 10 mg due volte al giorno, 5 mg due volte al giorno e inibitori del TNF sono stati rispettivamente di 0,38 (0,20-0,67), 0,30 (0,14-0,55) e 0,18 (0,07-0,39) pazienti con eventi per 100 pazienti-anno. Rispetto agli inibitori del TNF, l'HR di TVP per tofacitinib 10 mg due volte al giorno è stato di 2,13 (0,80-5,69) e per 5 mg due volte al giorno l'HR è stato di 1,66 (0,60-4,57).

Nell'analisi di un sottogruppo di pazienti con fattori di rischio di TEV nello studio A3921133, il rischio di EP era ancora maggiore. Rispetto agli inibitori del TNF, l'HR di EP è stato rispettivamente di 9,14 (2,11-39,56) e 3,92 (0,83-18,48) per tofacitinib 10 mg due volte al giorno e 5 mg due volte al giorno.

### Mortalità

Nell'analisi intermedia dello studio A3921133, nei pazienti trattati con tofacitinib è stato osservato un aumento della mortalità entro 28 giorni dall'ultimo trattamento rispetto ai pazienti trattati con gli inibitori del TNF. I tassi di incidenza (IC al 95%) sono stati di 0,89 (0,59-1,29) per tofacitinib 10 mg due volte al giorno, 0,57 (0,34-0,89) per tofacitinib 5 mg due volte al giorno e 0,27 (0,12-0,51) per gli inibitori del TNF, con un HR (IC al 95%) di 3,28 (1,55-6,95) per 10 mg due volte al giorno e di 2,11 (0,96-4,67) per 5 mg due volte al giorno, rispetto agli inibitori del TNF. La mortalità era dovuta principalmente a eventi cardiovascolari, infezioni e neoplasie. Per la mortalità cardiovascolare entro 28 giorni dall'ultimo trattamento, i tassi di incidenza (IC al 95%) per 100 pazienti-anno sono stati rispettivamente di 0,45 (0,24- 0,75) per tofacitinib 10 mg due volte al giorno, 0,24 (0,10-0,47) per tofacitinib 5 mg due volte al giorno e 0,21 (0,08-0,43) per gli inibitori del TNF, con un rapporto tra tassi di incidenza (IRR) (IC al 95%) di 2,12 (0,80-6,20) per 10 mg due volte al giorno e di 1,14 (0,36-3,70) per tofacitinib 5 mg due volte al giorno, rispetto agli inibitori del TNF.

### Infezioni gravi

Per le infezioni gravi non fatali, i tassi di incidenza per 100 pazienti-anno sono stati rispettivamente di 3,51 (2,93-4,16), 3,35 (2,78-4,01) e 2,79 (2,28-3,39) per tofacitinib 10 mg due volte al giorno, 5 mg due volte al giorno e inibitori del TNF. In questo studio, che ha arruolato pazienti di età >50 anni e con fattori di rischio cardiovascolare, il rischio di infezioni gravi e infezioni fatali è risultato ancora maggiore nei pazienti di età superiore ai 65 anni rispetto ai pazienti più giovani.

### Paziente con colite ulcerosa (CU) e TEV

Nello studio di estensione sulla CU in corso, sono stati osservati casi di EP e TVP in pazienti trattati con tofacitinib 10 mg due volte al giorno e con fattori di rischio di TEV sottostante.

### BIBLIOGRAFIA

- 1.) Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: Xeljance®
- 2.) Nota Informativa Importante concordata con le autorità regolatorie europee ed AIFA (gennaio 2020): <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-xeljance>.

## TRISENOX (triossido di arsenico) – rischio di errore terapeutico conseguente all'introduzione del dosaggio 2 mg/ml Nuovo dosaggio: flaconcino da 2 mg/ml che sostituisce l'attuale fiala approvata da 1 mg/ml

TRISENOX (triossido di arsenico) è indicato per l'induzione della remissione e come terapia di consolidamento in pazienti adulti affetti da:

- leucemia promielocitica acuta (LPA) di nuova diagnosi a rischio basso/intermedio (conta leucocitaria  $\leq 10 \times 10^3 /\mu\text{L}$ ) in combinazione con acido all-trans retinoico (ATRA)
- leucemia promielocitica acuta (LPA) recidivata/refrattaria (il trattamento precedente deve aver incluso un retinoide e chemioterapia) caratterizzata dalla presenza della traslocazione t (15;17) e/o dalla presenza del gene leucemia promielocitica/recettore alfa dell'acido retinoico (PML/RAR-alfa).

Le conseguenze derivanti da errori terapeutici dovuti ad un cambiamento della concentrazione del dosaggio del prodotto disponibile sul mercato e da eventuali confondimenti tra i due dosaggi e confezioni sono:

### Rischio di sovradosaggio:

potenziamento di uno o di tutti i rischi noti associati all'uso di TRISENOX, che può comportare un potenziale esito fatale dovuto ai seguenti eventi:

- Grave emorragia derivante da trombocitopenia;
- Infezioni gravi, sepsi e shock settico da leucopenia grave;
- Arresto cardiaco dovuto a prolungamento dell'intervallo QTc;
- Sindrome da differenziazione della leucemia promielocitica acuta (APL);
- Emorragia intracerebrale o infarto miocardico ischemico da iperleucocitosi;
- Potenziale danno renale acuto o insufficienza renale da aumentata nefrotossicità;
- Potenziale insufficienza epatica dovuta ad aumenti elevati delle transaminasi epatiche, della bilirubina e della gamma-glutamyl transferasi.

Si prega di consultare la sezione 4.9 "Sovradosaggio" del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per istruzioni relative alla gestione del sovradosaggio. **Rischio di sottodosaggio:** Risposta subottimale alla terapia con conseguente possibilità di resistenza tumorale alla chemioterapia con una risposta clinica ridotta.

Nel febbraio 2020 Teva B.V. (titolare di AIC della specialità medicinale TRISENOX), in collaborazione con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), comunica quanto segue:

- Esiste un rischio di errore terapeutico dovuto all'introduzione di un nuovo dosaggio di TRISENOX con una concentrazione doppia rispetto alla precedente formulazione) e che andrà a sostituire il precedente dosaggio.
- 1 mg/ml fiala da 10 ml monouso (contenente 10 mg di triossido di arsenico) verrà sostituito da o 2 mg/ml flaconcino da 6 ml monouso (contenente 12 mg di triossido di arsenico).
- Le due diverse concentrazioni coesisteranno temporaneamente sul mercato e questo potrebbe creare confusione tra i due prodotti e quindi portare ad errori terapeutici tra cui "sovradosaggio" con esito potenzialmente fatale o "sottodosaggio" con potenziale mancanza di efficacia (vedere la sezione sottostante).
- Controllare sempre attentamente il calcolo dei volumi di diluizione ed infusione di TRISENOX, al fine di assicurarsi che il paziente riceva la dose corretta di triossido di arsenico.
- Al fine di differenziare correttamente i due dosaggi, le confezioni avranno caratteristiche distinte come riportato nella tabella sottostante.

	per soluzione per infusione	per soluzione per infusione
	1 mg/ml	2 mg/ml
Confezione	Fiala da 10 ml	Flaconcino da 6 ml
Tenore di arsenico per confezione	10 mg	12 mg
Tenore di arsenico al confondimento primario		
Tenore di arsenico al confondimento secondario		
Esclusione:	Esclusi i prodotti con AIC con 100, 200 e 400 mg/ml di soluzione sterile di arsenico (10 mg/ml, 20 mg/ml e 40 mg/ml) in fiala da 10 ml.	

### BIBLIOGRAFIA

- 1.) Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: Trisenox®
- 2.) Nota Informativa Importante concordata con le autorità regolatorie europee ed AIFA (gennaio 2020): <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-trisenox>

## **MEPACT 4 mg (mifamurtide): Potenziale perdita o malfunzionamento del filtro**

Mepact è indicato nei bambini, negli adolescenti e nei giovani adulti per il trattamento dell'osteosarcoma non metastatico ad alto grado resecabile in seguito a resezione chirurgica macroscopicamente completa. Il medicinale viene utilizzato in associazione alla chemioterapia postoperatoria con più agenti.

Mepact è disponibile come flaconcino contenente polvere per ricostituzione e un filtro monouso. Mepact deve essere ricostituito utilizzando esclusivamente il filtro fornito nella confezione; il filtro con punta ventilato garantisce l'uniformità della dimensione dei liposomi prima dell'infusione.

Gli operatori sanitari hanno segnalato un numero limitato di casi di perdita o malfunzionamento del filtro durante la ricostituzione di Mepact, verificatisi prima dell'infusione di Mepact. I filtri non mostravano alcun difetto visibile prima dell'uso.

Per salvaguardare la sicurezza dei pazienti e per garantire la concentrazione corretta durante la ricostituzione, se si osservano perdite o malfunzionamenti del filtro durante la ricostituzione non somministrare Mepact e segnalare il malfunzionamento a Takeda, casella di posta [qualityitaly@takeda.com](mailto:qualityitaly@takeda.com). Deve essere utilizzata una nuova confezione di Mepact (flaconcino e filtro).

Takeda sta attualmente lavorando con il produttore del filtro al fine di identificare la probabile causa principale degli specifici reclami ricevuti per i filtri Spike di Mepact. Verranno identificate e implementate adeguate azioni correttive per mitigare eventuali futuri problemi con i filtri Spike di Mepact. La conclusione dell'indagine è prevista per la fine di Marzo 2020.

Riassunto:

- Mepact è disponibile nella formulazione flaconcino contenente polvere per ricostituzione e un filtro monouso.
- È stato segnalato un numero limitato di casi di perdita o malfunzionamento del filtro durante la ricostituzione di Mepact, verificatisi prima dell'infusione di Mepact.
- Per proteggere i pazienti, se si osservano perdite o malfunzionamenti del filtro durante la ricostituzione, non somministrare Mepact e segnalare il malfunzionamento a Takeda.
- Deve essere utilizzata una nuova confezione di Mepact (flaconcino e filtro).
- Mepact deve essere ricostituito utilizzando esclusivamente il filtro fornito nella confezione.

### **BIBLIOGRAFIA**

- 1.) Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: MEPACT®
- 2.) Nota Informativa Importante concordata con le autorità regolatorie europee ed AIFA (gennaio 2020): <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-mepact>.

## BCG – Bacillo Calmette Guérin, BCG-medac BCG– Implementazione della Scheda di allerta per il paziente

BCG-medac è indicato per il trattamento del carcinoma uroteliale non invasivo della vescica (trattamento curativo del carcinoma in situ, trattamento profilattico della recidiva di carcinoma uroteliale limitato alla mucosa; carcinoma uroteliale della lamina propria ma non dello strato muscolare della vescica; carcinoma in situ).

Un effetto indesiderato comune del trattamento con BCG-medac è un'infezione disseminata da BCG che può verificarsi anche anni dopo il trattamento. Potrebbe portare a un'infezione latente da BCG, che può persistere per diversi anni. Queste infezioni latenti potrebbero riacutizzarsi anni dopo l'infezione iniziale e manifestarsi a partire da polmoniti granulomatose, ascessi, aneurismi infetti, e infezioni di impianti, innesti o tessuti circostanti, che restano non rilevate e persistenti per lungo tempo anche dopo la conclusione della terapia con BCG. Sono stati segnalati anche casi in cui un'infezione sistemica ha avuto un esito fatale a causa di difficile diagnosi e trattamento ritardato. La riacutizzazione di queste infezioni presenta dunque un rischio per la sicurezza dei pazienti, con potenziale esito fatale.

Dopo che il BCG si è diffuso, si raccomanda la consultazione di uno specialista di malattie infettive poiché il decorso della malattia è simile a quello delle infezioni da *M. tuberculosis*. Tuttavia il BCG (*M. bovis* attenuato) è meno patogeno per l'uomo rispetto a *M. tuberculosis* e il paziente non necessita di isolamento dopo la diagnosi dell'infezioni.

### Riassumendo:

- Le segnalazioni hanno mostrato che c'è il rischio di una riacutizzazione di infezioni latenti da BCG con esito potenzialmente fatale.
- Il trattamento adeguato della riacutizzazione di infezioni latenti da BCG è di estrema importanza.
- Al fine di garantire che i pazienti e i medici siano a conoscenza del rischio continuo che possa verificarsi un'infezione da BCG anche anni dopo il trattamento con BCG, nel confezionamento di BCG-medac verrà presto inclusa una scheda di allerta per il paziente.

Fino alla sua implementazione, si consiglia di consegnare la scheda di allerta al paziente e di rispondere alle sue domande su questo argomento.

### Scheda di allerta per il paziente

La scheda di allerta per il paziente è stata sviluppata per minimizzare il rischio di grave infezione sistemica da BCG non rilevata con esito potenzialmente fatale, e si trova ora contenuta nel confezionamento.

Prima di eseguire la prima instillazione con BCG-medac, il paziente deve essere istruito sui sintomi di una grave reazione/infezione sistemica, e la scheda di allerta per il paziente deve essere completata con il nome del paziente e dell'urologo. I pazienti devono portare la scheda di allerta per il paziente con sé in ogni momento e consegnarla a qualsiasi medico che li visita (medico generico, medico ospedaliero) per assicurare un adeguato trattamento in caso di infezione sistemica.

La scheda di allerta per il paziente include inoltre una breve descrizione dei sintomi di un'infezione sistemica e una breve avvertenza sul BCG e sul rischio di una riacutizzazione di un'infezione latente da BCG per informare i medici generici e i medici ospedalieri non direttamente coinvolti nel trattamento con BCG-medac riguardo a tale complicazione. Nel caso in cui si verifichi una infezione sistemica da BCG o altra reazione avversa, queste devono essere segnalate attraverso il sistema nazionale di segnalazione.

### • BIBLIOGRAFIA

- 1.) Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto BCG-medac.
- 2.) Nota Informativa Importante concordata In data 28 Febbraio 2020 Medac GmbH con l'AIFA e le altre Autorità Competenti informarmano sul rischio di infezione associato all'utilizzo di BCG-medac.

## Ulipristal acetato 5 mg non deve essere utilizzato nel trattamento del fibroma uterino mentre è in corso la procedura di revisione del rischio epatico

- Ulipristal acetato è indicato per un ciclo di trattamento pre-operatorio di sintomi, da moderati a gravi, di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva. Ulipristal acetato è indicato nel trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva non eleggibili all'intervento chirurgico.
- Ulipristal acetato è un modulatore selettivo sintetico del recettore del progesterone, attivo per via orale, caratterizzato da un effetto antagonistico parziale tessuto-specifico nei confronti del progesterone.
- Ulipristal acetato esercita un effetto diretto sull'endometrio ed esercita un'azione diretta sui fibromi riducendone le dimensioni mediante inibizione della proliferazione cellulare e induzione di apoptosi.
- Ulipristal acetato è un modulatore selettivo sintetico del recettore del progesterone, attivo per via orale, caratterizzato da un effetto antagonistico parziale tessuto-specifico nei confronti del progesterone.
- Riassumendo:
  - Ulipristal acetato 5 mg è temporaneamente ritirato dal mercato mentre è in corso la procedura di revisione.
  - Il trattamento con ulipristal acetato 5 mg non deve essere iniziato in nuove pazienti.
  - Per le pazienti in trattamento con ulipristal acetato 5 mg il trattamento deve essere interrotto.
  - Il monitoraggio epatico deve essere effettuato entro 2-4 settimane dall'interruzione del trattamento.
  - Le pazienti devono essere informate di riferire immediatamente segni e sintomi di danno epatico (come nausea, vomito, dolore all'ipocondrio destro, anoressia, astenia, ittero), che possono avvenire dopo aver interrotto il trattamento.
- Ulipristal acetato 5 mg è attualmente approvato nell'UE per le seguenti indicazioni: - ulipristal acetato è indicato per un ciclo di trattamento pre-operatorio di sintomi, da moderati a gravi, di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva;
- - ulipristal acetato è indicato nel trattamento intermittente dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva non eleggibili all'intervento chirurgico.
- Nel 2018, il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) ha finalizzato la revisione di Esmya 5 mg (ulipristal acetato), iniziata a seguito di casi di danno epatico grave, inclusi 4 casi che hanno richiesto il trapianto epatico. Per minimizzare il rischio, l'utilizzo di ulipristal acetato 5 mg era stato limitato ed era stato raccomandato un regolare monitoraggio della funzionalità epatica.
- Nel dicembre 2019, l'EMA era stata informata di un nuovo caso di grave danno epatico, con trapianto epatico a seguito di trattamento con Esmya (ulipristal acetato). Per la gravità del caso e per la sua insorgenza, nonostante l'aderenza alle misure di minimizzazione del rischio implementate nel 2018, il farmaco a base di ulipristal acetato 5 mg non deve essere utilizzato mentre la revisione del suo rapporto rischio/beneficio è in corso a livello europeo.
- Ulipristal acetato è autorizzato anche come dose singola per la contraccezione d'emergenza. Questa revisione non si applica al medicinale a base di ulipristal acetato utilizzato in mono-somministrazione per la contraccezione d'emergenza (EllaOne), e non vi sono preoccupazioni relative al rischio di danno epatico per tale medicinale

### • BIBLIOGRAFIA

- 1.) Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Ulipristal acetato.
- 2.) Nota Informativa Importante concordata In data 2° marzo 2020.

## Ciproterone acetato per il rischio di meningioma restrizioni all'uso.

Ciproterone acetato (antiandrogeno non associato) Androcur, è un preparato ormonale ad azione antiandrogena. (ATC-G03HA01)

Nel corso del trattamento con Androcur, libido e potenza sessuale vengono ridotte e la funzione gonadica risulta inibita. Tali effetti sono reversibili alla sospensione del trattamento.

Il ciproterone acetato, con meccanismo competitivo, impedisce agli androgeni di legarsi ai recettori cellulari a livello degli organi bersaglio, per esempio contrastando lo stimolo all'accrescimento del tessuto prostatico dovuto all'azione degli androgeni prodotti dalle gonadi e/o dal corticosurrene.

Il ciproterone acetato esercita un effetto inibitorio anche a livello centrale ipotalamo-ipofisario. L'effetto antigonadotropo conduce ad una riduzione della sintesi di testosterone nei testicoli e, quindi, della sua concentrazione plasmatica.

L'effetto antigonadotropo del ciproterone acetato si manifesta anche quando viene somministrato in associazione con GnRH agonisti. L'iniziale incremento del testosterone provocato da questi farmaci viene ridotto dal ciproterone acetato.

Con le dosi più elevate di ciproterone acetato è stata osservata occasionalmente una tendenza ad un lieve aumento della prolattinemia.

Le indicazioni terapeutiche di ciproterone acetato (CPA) in monoterapia negli uomini (50 mg, 100 mg e 300 mg/3 ml) comprendono il trattamento antiandrogeno nel carcinoma prostatico inoperabile e la riduzione delle deviazioni dell'istinto sessuale negli uomini (50 mg). Il meningioma è un tumore raro che si sviluppa dalle meningi. I segni ed i sintomi clinici di meningioma possono essere aspecifici ed includere disturbi della vista, perdita dell'udito o ronzio alle orecchie, perdita dell'olfatto, mal di testa che peggiora con il passare del tempo, perdita di memoria, convulsioni o debolezza degli arti. L'associazione di dosi elevate (50 mg/die) di CPA con il meningioma è stata descritta per la prima volta nel 2008 e l'RCP dei medicinali contenenti CPA con dosaggio pari o superiore a 10 mg è stato aggiornato con la controindicazione anamnesi di meningioma e un'avvertenza relativa al rischio di meningioma.

Recentemente, i risultati di uno studio epidemiologico francese di coorte hanno evidenziato un'associazione dose cumulativa-dipendente tra ciproterone acetato e meningioma<sup>1</sup>. Lo studio era basato sui dati dell'assicurazione sanitaria francese (CNAM) e comprendeva una popolazione di 253.777 donne che utilizzavano compresse con 50 - 100 mg di ciproterone. L'incidenza del meningioma trattato mediante chirurgia o radioterapia è stata paragonata in donne esposte a dosi elevate di ciproterone acetato (dose cumulativa  $\geq 3$  g) e in donne con esposizione bassa a ciproterone acetato (dose cumulativa  $< 3$  g).

Dose cumulativa di ciproterone acetato	Tasso d'incidenza (in pazienti-anno)	HR <sub>adj</sub> (95% CI) <sup>a</sup>
Bassa esposizione (<3 g)	4,5/100.000	Rif.
Esposizione fino a $\geq 3$ g	23,8/100.000	6,6 [4,0-11,1]
12 a 36 g	26/100.000	6,4 [3,6-11,5]
36 a 60g	54,4/100.000	11,3 [5,8-22,2]
più di 60 g	129,1/100.000	21,7 [10,8-43,5]

aggiustato in base all'età come variabile tempo-dipendente ed estrogeni al momento dell'inclusione

È stata dimostrata una correlazione dose cumulativa-risposta. Per esempio una dose cumulativa di 12 g, può corrispondere ad un anno di trattamento con 50 mg/die per 20 giorni al mese.

Alla luce di questi dati il trattamento con ciproterone acetato 10 mg, 50 mg, 100 mg o 300 mg/3 ml deve essere limitato alle situazioni in cui non siano disponibili o siano considerati inappropriati trattamenti od interventi alternativi in tutte le indicazioni eccetto che nel carcinoma prostatico. Inoltre, deve essere usata la più bassa dose efficace possibile. Il ciproterone acetato (1 e 2 mg) in associazione con etinilestradiolo (EE) è indicato per il trattamento dell'acne da moderata a grave correlata a sensibilità agli androgeni (con o senza seborrea) e/o irsutismo nelle donne in età fertile.

Il ciproterone acetato (1 e 2 mg) in associazione con estradiolo valerato (EV) è indicato per la terapia ormonale sostitutiva (TOS) dei sintomi derivanti da carenza di estrogeni in donne in postmenopausa e la prevenzione dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa ad alto rischio di future fratture, che presentano intolleranze a, o controindicazioni per altri medicinali autorizzati per la prevenzione dell'osteoporosi

### • BIBLIOGRAFIA

Non è stato identificato alcun nuovo problema di sicurezza riguardo al rischio di meningioma associato all'uso di medicinali a base di CPA/EE e CPA/EV a bassi dosaggi. Tuttavia, poiché il rischio di meningioma aumenta con l'aumentare delle dosi cumulative di ciproterone acetato, i medicinali in combinazione a basso dosaggio sono ora controindicati nei pazienti con meningioma o con anamnesi di meningioma.

#### Restrizioni all'uso di ciproterone acetato per il rischio di meningioma

Bayer S.p.A., in collaborazione con l'Agenzia Europea dei Medicinali e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), informa che è stata segnalata la comparsa di meningiomi (singoli e multipli) in associazione con l'uso di ciproterone acetato, prevalentemente a dosi pari o superiori a 25 mg/die.

- Il rischio di meningioma aumenta con l'aumento della dose cumulativa.
- L'uso di ciproterone acetato è controindicato nei pazienti con meningioma o con anamnesi di meningioma.
- I pazienti devono essere controllati relativamente al meningioma, secondo la normale pratica clinica.
- Se ad un paziente in trattamento con ciproterone acetato viene diagnosticato un meningioma, il trattamento deve essere interrotto in maniera definitiva.
- In Italia l'uso di Androcur non è indicato nelle donne.
- Per indicazione di riduzione delle deviazioni dell'istinto sessuale, negli uomini, il ciproterone acetato (50 mg/100 mg/300 mg/3 ml) può essere usato quando altri interventi sono considerati inadeguati.
- L'uso di ciproterone acetato per le seguenti indicazioni resta immutato: trattamento antiandrogeno nel carcinoma prostatico inoperabile.

#### Riassunto

- E' stata segnalata la comparsa di meningiomi (singoli e multipli) in associazione con l'uso di ciproterone acetato, prevalentemente a dosi pari o superiori a 25 mg/die.
- Il rischio di meningioma aumenta con l'aumento della dose cumulativa.
- L'uso di ciproterone acetato è controindicato nei pazienti con meningioma o con anamnesi di meningioma.
- I pazienti devono essere controllati relativamente al meningioma, secondo la normale pratica clinica.
- Se ad un paziente in trattamento con ciproterone acetato viene diagnosticato un meningioma, il trattamento deve essere interrotto in maniera definitiva.
- In Italia l'uso di Androcur non è indicato nelle donne.
- Per indicazione di riduzione delle deviazioni dell'istinto sessuale, negli uomini, il ciproterone acetato (50 mg/100 mg/300 mg/3 ml) può essere usato quando altri interventi sono considerati inadeguati.
- L'uso di ciproterone acetato per le seguenti indicazioni resta immutato: trattamento antiandrogeno nel carcinoma prostatico inoperabile.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.) Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: Androcur®
- 2.) Weill A et al. (2019 Jun). Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme. Paris: ANSM.  
[https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/b632fbd0387cd9e80a8312469ed52d2a.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b632fbd0387cd9e80a8312469ed52d2a.pdf)  
 L'AIFA

## Zecovir, Brivirac (brivudina): tossicità potenzialmente fatale delle fluoropirimidine quando somministrate poco prima o contemporaneamente alla brivudina o usate entro 4 settimane dalla fine del trattamento con brivudina

La brivudina, attraverso il suo principale metabolita bromoviniluracile (BVU), inibisce la diidropirimidina deidrogenasi (DPD), un enzima che regola il metabolismo dei farmaci a struttura pirimidinica come fluorouracile, capecitabina, tegafur e flucitosina. Come conseguenza dell'inibizione dell'enzima i livelli delle fluoropirimidine aumentano. Questa interazione, che aumenta la tossicità della fluoropirimidina, è potenzialmente fatale.

Pertanto la brivudina è controindicata in:

- pazienti che hanno recentemente ricevuto o stanno attualmente ricevendo o si prevede che debbano ricevere (entro 4 settimane) chemioterapia per il cancro con medicinali contenenti fluorouracile, compresi i suoi preparati topici, i suoi profarmaci (ad esempio capecitabina, tegafur) e farmaci di associazione contenenti questi principi attivi o altre fluoropirimidine.
- pazienti che hanno recentemente ricevuto o stanno attualmente ricevendo una terapia antifungina con flucitosina poichè una piccola quantità di questa viene metabolizzata in fluorouracile.
- pazienti immunocompromessi come quelli che hanno recentemente ricevuto o stanno attualmente ricevendo chemioterapia antitumorale o pazienti in terapia immunosoppressiva

Inoltre, nella confezione verrà inserita una scheda di allerta per il paziente (PAC), contenente informazioni importanti per il paziente e per l'operatore sanitario su questa interazione potenzialmente fatale. Si prega di avvisare il paziente che dovrà portare la PAC a qualsiasi visita con qualsiasi medico (compresi i dermatologi) e che dovrà mostrare la PAC al farmacista prima di ricevere qualsiasi altro medicinale, per almeno 4 settimane dopo la fine di trattamento con brivudina.

Inoltre, verrà data una check list al medico prescrittore, per aiutarlo a verificare l'idoneità del paziente a ricevere il trattamento con brivudina (vedere Allegato

Allegato. Lista di controllo per il medico prescrittore

Rischio Importante: tossicità potenzialmente fatale da fluoropirimidine (per es. 5-fluorouracile, capecitabina, tegafur, flucitosina) in caso di recente o contemporanea assunzione di brivudina o se usate entro 4 settimane dal termine del trattamento con brivudina.

Periodo di attesa dopo il termine del trattamento con brivudina:

Somministrazione di brivudina	Settimana 1	Settimana 2	Settimana 3	Settimana 4
<----- Tossicità da fluoropirimidine potenzialmente fatale ----->				

Per il motivo sopra menzionato, si prega di completare la seguente lista di controllo in modo da assicurarsi che il suo paziente sia idoneo al trattamento con brivudina.

Prescriva brivudina solo se la risposta a tutte le domande riportate di seguito è "No" Il paziente è attualmente sottoposto o è stato recentemente sottoposto a chemioterapia antitumorale? Si No

Il paziente è nel periodo di pausa tra cicli di chemioterapia?

No E' stato pianificato un trattamento con fluoropirimidine?

Il paziente è stato recentemente trattato per una infezione micotica con medicinali a base di flucitosina?

No Al paziente è stata recentemente diagnosticata una infezione micotica sistemica ed è in trattamento con flucitosina?

Il paziente è immunocompromesso?

Una carta di allerta per il paziente è inserita nella confezione. Tale carta contiene importanti informazioni per il paziente e per il personale sanitario circa questa interazione potenzialmente fatale. Per favore, avvisi il suo paziente che dovrà portare con sè la carta di allerta ad ogni tipo di visita medica (incluse visite dermatologiche) e che la dovrà mostrare al farmacista prima di ritirare medicinali di ogni tipo, per almeno 4 settimane dopo il termine del trattamento con brivudina.

Pertanto, sono state prese le seguenti misure:

- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e l'etichettatura della confezione saranno modificati, per rafforzare l'importanza del rispetto dell'intervallo di 4 settimane tra il trattamento con brivudina e fluoropirimidina;
- Nella confezione sarà inclusa una scheda di allerta per il paziente, che evidenzierà le informazioni essenziali per i pazienti e gli operatori sanitari;
- Inoltre, verrà fornita una checklist al medico prescrittore per supportarlo nel verificare l'idoneità del paziente a ricevere il trattamento con brivudina

Inoltre, nella confezione verrà inserita una scheda di allerta per il paziente (PAC), contenente informazioni importanti per il paziente e per l'operatore sanitario su questa interazione potenzialmente fatale. Si prega di avvisare il paziente che dovrà portare la PAC a qualsiasi visita con qualsiasi medico (compresi i dermatologi) e che dovrà mostrare la PAC al farmacista prima di ricevere qualsiasi altro medicinale, per almeno 4 settimane dopo la fine di trattamento.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.) Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: Zecovir, Brivirac.
- 2.) <http://www.agenziafarmaco.gov.it>

## 5-fluorouracile (i.v.), capecitabina e tegafur: test pre-trattamento per identificare i pazienti con deficit di DPD ad aumentato rischio di tossicità grave

- Le fluoropirimidine sono costituite da un gruppo di medicinali antitumorali che includono il 5- fluorouracile (5-FU) e i suoi profarmaci capecitabina e tegafur, con diverse presentazioni:
- 5-FU parenterale: un componente della terapia standard per una varietà di neoplasie, tra cui il cancro del colon-retto, del pancreas, dello stomaco, della mammella e della testa e del collo, usato principalmente in combinazione con altri agenti antitumorali;
- Capecitabina: un profarmaco orale di 5-FU, indicato per il trattamento del carcinoma del colonretto, dello stomaco e del seno;
- Tegafur: un profarmaco orale di 5-FU, disponibile in combinazione con due modulatori del metabolismo 5-FU, gimeracil e oteracil, per il trattamento del cancro gastrico. La diidropirimidina deidrogenasi (DPD) è l'enzima principale coinvolto nel catabolismo del 5-FU. L'attività della DPD è soggetta a un'ampia variabilità. La carenza completa di DPD è rara (0,01-0,5% dei Caucasic). Si stima che il deficit parziale di DPD colpisca il 3-9% della popolazione Caucasica. La compromissione della funzione dell'enzima DPD comporta un aumento del rischio di tossicità grave o potenzialmente letale nei pazienti trattati con 5-FU o con i suoi profarmaci. Nonostante i risultati negativi del test per il deficit di DPD, può ancora verificarsi una grave tossicità.
- I pazienti con deficit completo di DPD sono ad alto rischio di tossicità grave o letale e non devono essere trattati con fluoropirimidine.
- I pazienti con deficit parziale di DPD hanno un aumentato rischio di tossicità grave e potenzialmente letale. Deve essere presa in considerazione una dose iniziale ridotta per limitare il rischio di grave tossicità. Le dosi successive possono essere aumentate in assenza di una grave tossicità, poiché non è stata stabilita l'efficacia di una dose ridotta.

Test pre-trattamento dell'attività della DPD

Per identificare i pazienti a rischio di grave tossicità, si raccomanda di eseguire i test pre-trattamento per il deficit di DPD, nonostante ci siano incertezze sulla metodologia di test ottimale.

Sia la genotipizzazione del gene codificante DPD (DPYD) sia la fenotipizzazione mediante misurazione dei livelli di uracile nel sangue sono metodi accettabili. Devono essere prese in considerazione le linee guida nazionali relative alla genotipizzazione o alla fenotipizzazione DPD.

Genotipizzazione

Quattro varianti di genotipo DPYD (c.1905 + 1G> A, c.1679T> G, c.2846A> T e c.1236G> A / HapB3) sono associate ad un aumentato rischio di grave tossicità. Anche altre rare varianti di genotipo DPYD possono essere associate ad un aumentato rischio di grave tossicità.

Fenotipizzazione

La carenza di DPD è associata a livelli elevati di uracile plasmatico pre-trattamento. Un livello ematico di uracile  $\geq 16$  ng / ml e  $<150$  ng / ml è indicativo di un deficit completo di DPD.

Monitoraggio terapeutico del Farmaco (TDM) in pazienti trattati con 5-FU (i.v.)

Il monitoraggio terapeutico (TDM) di fluorouracile, complementare al test DPD iniziale, può migliorare gli esiti clinici in pazienti trattati con 5-FU endovenoso continuo.

L'AUC target dovrebbe essere tra 20 e 30 mg x h / L.

### • BIBLIOGRAFIA

- 1.) Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- 2.) Nota Informativa Importante concordata In data 2° marzo 2020.

## Flucitosina: raccomandazioni aggiornate per l'uso in pazienti con deficit di diidropirimidina deidrogenasi (DPD)

La flucitosina è un antimicotico indicato per il trattamento di infezioni sistemiche fungine o da lieviti causate da organismi sensibili: tali infezioni comprendono criptococchi, candidosi, cromomicosi e infezioni dovute ad *ansenua* (*Pichia*) spp. La flucitosina è un profarmaco del 5-fluorouracile (5-FU). Una significativa esposizione sistemica al 5-FU è stata osservata in pazienti trattati con flucitosina.

L'enzima limitante la velocità nel catabolismo del 5-FU è la diidropirimidina deidrogenasi (DPD). L'attività della DPD è soggetta a un'ampia variabilità. La carenza completa di DPD è rara (0,01-0,5% dei Caucasic). Si stima che il deficit parziale di DPD colpisca il 3-8% della popolazione caucasica.

Nei pazienti trattati con 5-FU sistemico o con i suoi profarmaci, la compromissione della funzione dell'enzima DPD comporta un aumentato rischio di tossicità grave o potenzialmente letale (stomatite, infiammazione delle mucose, diarrea, neutropenia o neurotossicità). Nei pazienti con deficit dell'enzima DPD, il rischio di grave tossicità da farmaco è aumentato, il livello di tossicità è correlato all'entità del deficit di DPD. I pazienti con deficit completo di DPD hanno un rischio più elevato di sviluppare tossicità letale o fatale e in tali condizioni il trattamento con flucitosina è controindicato.

La determinazione dell'attività della DPD può essere presa in considerazione in caso la tossicità farmacologica sia confermata o sospetta. In caso di sospetta tossicità da farmaci, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con flucitosina.

Non sono tuttavia necessari test pre-trattamento per la carenza di DPD, al fine di evitare ritardi nella terapia antimicotica.

### Sommario

- Il trattamento con flucitosina è controindicato nei pazienti con deficit noto dell'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD), a causa del rischio di tossicità potenzialmente letale.
- I pazienti con un deficit parziale di DPD hanno anche un aumentato rischio di grave tossicità.
- La determinazione dell'attività della DPD può essere presa in considerazione quando la tossicità da farmaco è confermata o sospettata.
- In caso di tossicità da farmaci, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con flucitosina.
- Non sono, tuttavia, necessari test pre-trattamento per il deficit di DPD al fine di evitare ritardi nella terapia antimicotica.

### Informazioni

#### • BIBLIOGRAFIA

- 1.) Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- 2.) Nota Informativa Importante concordata In data 2° marzo 2020.

# L'EMA consiglia di continuare a usare i farmaci per ipertensione, malattie cardiache o renali durante la pandemia da COVID-19

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) è a conoscenza delle recenti notizie diffuse dai media e delle pubblicazioni<sup>1</sup> che fanno riferimento alla possibile capacità di alcuni farmaci, come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e i bloccanti del recettore per l'angiotensina (ARB o sartani), di peggiorare la malattia da coronavirus (COVID-19). Gli ACE-inibitori e gli ARB sono più comunemente usati per il trattamento di pazienti affetti da pressione alta, insufficienza cardiaca o malattia renale.

<sup>1</sup> <https://>

È importante che i pazienti non interrompano il trattamento con gli ACE-inibitori o gli ARB e non è necessaria la modifica della terapia. Attualmente, non vi sono evidenze di studi clinici o epidemiologici che stabiliscano un legame tra gli ACE-inibitori o gli ARB e il peggioramento della malattia da COVID-19. Esperti nel trattamento di patologie cardiache e di disturbi della pressione arteriosa, tra cui la Società europea di cardiologia, hanno già rilasciato dichiarazioni in tal senso<sup>2,3</sup>. Per raccogliere evidenze aggiuntive, l'EMA sta contattando in modo proattivo i ricercatori al lavoro per generare ulteriori prove negli studi epidemiologici.

Poiché l'emergenza di salute pubblica si sta diffondendo rapidamente in tutto il mondo, sono stati avviati studi scientifici finalizzati a stabilire come il coronavirus 2 che causa la sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2) si riproduce nell'organismo, interagisce con il sistema immunitario e provoca la malattia, e se il trattamento in corso con medicinali quali gli ACE-inibitori e gli ARB possa influire sulla prognosi della malattia da COVID-19.

L'ipotesi secondo cui il trattamento con ACE-inibitori o ARB possa peggiorare le infezioni nell'ambito della malattia da COVID-19 non è supportata da alcuna evidenza clinica. Questi medicinali funzionano interagendo con il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS).

Poiché il virus utilizza un bersaglio denominato enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), che fa parte di questo sistema, per penetrare nelle cellule umane, e visto che i medicinali possono aumentare l'ACE2, una delle ipotesi è che i suddetti medicinali possano aumentare l'attività del virus. Tuttavia, le interazioni del virus con il sistema RAAS nell'organismo sono complesse e non completamente note.

L'EMA monitora strettamente la situazione e collabora con le parti interessate per coordinare gli studi epidemiologici sugli effetti degli ACE-inibitori e degli ARB nei pazienti affetti da COVID-19.

L'Agenzia europea contribuisce inoltre a coordinare ricerche urgenti in corso ed è pienamente impegnata a informare i cittadini in merito a qualsiasi sviluppo in questo ambito.

L'EMA è anche a conoscenza di notizie secondo cui altri farmaci come i corticosteroidi e gli antinfiammatori non steroidei (FANS) potrebbero aggravare la malattia da COVID-19, e ha recentemente pubblicato una comunicazione sui FANS. È importante che, in caso di dubbi o incertezze sui farmaci, i pazienti si rivolgano al loro medico o farmacista e non interrompano la consueta terapia senza aver prima consultato un operatore sanitario.

I medicinali devono essere prescritti e utilizzati conformemente alla valutazione clinica, tenendo debitamente conto delle avvertenze e delle altre informazioni presenti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e nel foglio illustrativo, nonché delle indicazioni fornite dall'OMS e dagli organismi nazionali e internazionali competenti.

Nell'ambito del network europeo di regolamentazione dei medicinali, necessità sull'uso sicuro dei farmaci sono esaminate nel momento in cui emergono. Ogni nuovo parere emesso è opportunamente divulgato attraverso l'EMA e le autorità nazionali competenti.

L'EMA fornirà ulteriori informazioni, se del caso.

- Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) sono medicinali usati per il trattamento di pazienti con pressione alta, problemi cardiaci e altre condizioni. I nomi dei principi attivi da cui sono composti terminano generalmente per "pril". Gli ACE-inibitori impediscono che un enzima presente nell'organismo produca l'angiotensina II, un ormone che restringe i vasi sanguigni. Questo restringimento può causare ipertensione e sottoporre il cuore a uno sforzo maggiore. L'angiotensina II rilascia anche altri ormoni che sono responsabili dell'aumento della pressione arteriosa.
- I bloccanti del recettore per l'angiotensina (ARB, noti anche come antagonisti del recettore per l'angiotensina II o sartani) sono impiegati per il trattamento dei pazienti affetti da pressione alta e da alcune patologie cardiache o renali e complicazioni come la nefropatia diabetica. Il loro meccanismo di azione consiste nel blocco dell'attività dell'angiotensina II così impedendo la costrizione dei vasi sanguigni e perciò evitare l'aumento della pressione arteriosa.
- I corticosteroidi, spesso conosciuti come steroidi, sono farmaci antinfiammatori prescritti per curare un'ampia gamma di patologie quali asma, rinite allergica, malattia polmonare ostruttiva cronica, malattia di Crohn, colite ulcerosa e molte altre. I corticosteroidi funzionano allo stesso modo degli ormoni normalmente prodotti dalle ghiandole surrenali (due piccole ghiandole che si trovano sopra i reni) e sono usati in particolare per ridurre l'infiammazione e l'attività del sistema immunitario.
- L'ibuprofene, un antinfiammatorio non steroideo, è un farmaco antidolorifico e antipiretico (antifebbre). A seconda della formulazione, l'ibuprofene orale è utilizzato negli adulti, nei bambini e nei neonati a partire dai tre mesi di età per il trattamento a breve termine di febbre e/o dolori quali mal di testa, dolori influenzali, dolori dentali e dismenorrea (dolori mestruali). L'ibuprofene è prescritto anche per il trattamento dell'artrite e delle condizioni reumatiche.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600\(20\)30116-8.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600(20)30116-8.pdf)
- 2 [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
- 3 <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>

# La Farmacovigilanza nella Storia “Virale/Pandemica” e non solo...

Risale allo scorso aprile, nel corso del collegamento giornaliero - in conferenza stampa - di aggiornamento nazionale della Protezione Civile Nazionale, uno dei numerosi ed importanti riconoscimenti per il ruolo svolto dalla Farmacovigilanza, coordinata da Aifa, in Italia.

Il Prof. Franco Locatelli, Direttore del Consiglio Superiore di Sanità, ha più volte sottolineato, durante il suo intervento, l'importanza della Farmacovigilanza e del suo ruolo fondamentale nella tutela della salute specie, in questo periodo di emergenza sanitaria legata alla pandemia che ha colpito il nostro Paese periodo in cui, la sperimentazione di nuove terapie non può, giocoforza, seguire le fasi ed i tempi regolari dettati normalmente dalle stringenti norme autorizzative della sperimentazione ad essa rivolte.

La metodologia sebbene straordinariamente meticolosa, applicata alla sperimentazione di cure che si impone ed è richiesta anche durante un'emergenza sanitaria, trova un sicuro strumento di controllo nell'attento monitoraggio di tutte le possibili reazioni avverse o effetti collaterali verificabili nel tempo, rispetto a periodi normali.

Difatti, Aifa, lo scorso 24 aprile, ha pubblicato un importante aggiornamento in proposito, ed è stata prontamente attivata una sezione ad hoc per queste segnalazioni, segnalazioni rispetto alle quali l'Agenzia italiana ha emanato una nota esplicativa sulla codifica nelle schede da inserire e quindi tracciarle in RN alla quale, tutti i CRFV hanno dato ampia diffusione.

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e le agenzie nazionali riportano:” questo controllo operato dal sistema complesso della farmacovigilanza, è tanto più efficace e incisivo, se coordinate farmaco europee ricordano ai pazienti confermati positivi al nuovo coronavirus (COVID-19), o con sospetta infezione, di segnalare le sospette reazioni avverse che dovessero riscontrare a seguito dell'assunzione di qualsiasi medicinale. Ci si riferisce sia ai medicinali per il trattamento del COVID-19 - anche quelli utilizzati al momento al di fuori delle condizioni di autorizzazione (off-label) - sia ai medicinali che si stanno assumendo per trattare condizioni preesistenti e a lungo termine.

Si ricorda che, attualmente, non esistono medicinali autorizzati per trattare il COVID-19. Tuttavia, nel contesto della pandemia, vengono utilizzati - nei pazienti affetti dall'infezione da nuovo Coronavirus - diversi trattamenti autorizzati per altre malattie.

La segnalazione da parte dei pazienti va ad integrare le informazioni ricevute dagli operatori sanitari che hanno continuato a segnalare le sospette reazioni avverse riscontrate nei loro pazienti con medicinali assunti durante la pandemia.

Non si conosce ancora del tutto questo nuovo virus, comprese le possibili interazioni con i medicinali con cui i pazienti possono essere già in trattamento. Segnalando le sospette reazioni avverse ai medicinali utilizzati per il trattamento del COVID-19, pazienti e operatori sanitari possono contribuire a raccogliere valide evidenze per meglio orientare l'uso sicuro ed efficace dei medicinali con l'evoluzione della pandemia.



Fig. 2. Un uomo e una donna, a Londra, indossano una mascherina che copre naso e bocca, disegnata per prevenire il contagio durante la pandemia di influenza spagnola 1918-1920. Fonte: Storica National Geographic - foto di Mary Evans / Age Fotostock [https://www.storicang.it/a/spagnola-grande-pandemia-1918\\_14762](https://www.storicang.it/a/spagnola-grande-pandemia-1918_14762).

E' possibile segnalare le sospette reazioni avverse direttamente alla propria autorità nazionale competente (al seguente link del sito AIFA) o all'azienda farmaceutica produttrice dei medicinali, seguendo le istruzioni presenti nel foglio illustrativo. I pazienti possono effettuare una segnalazione anche al proprio medico, infermiere o farmacista, che a sua volta inoltrerà i dati all'agenzia regolatoria.

Quando si segnalano reazioni avverse, devono essere fornite almeno le seguenti informazioni:

- o Informazioni sulla persona che ha manifestato la reazione avversa, inclusi età e sesso;
- o Se l'infezione da nuovo coronavirus è confermata tramite test o se si basa su sintomi clini-ci;
- o Una descrizione degli effetti indesiderati;
- o Il nome del medicinale (nome commerciale e principio attivo) sospettato di aver causato le reazioni avverse;
- o Dose e durata del trattamento con il medicina-le;
- o Il numero di lotto del medicinale (presente sulla confezione);
- o Eventuali altri medicinali assunti contemporaneamente (compresi medicinali senza prescrizione medica, rimedi a base di erbe o contraccettivi);
- o Qualsiasi altra condizione di salute che può avere la persona che ha manifestato la reazione avversa.

Nel segnalare sospette reazioni avverse, i pazienti e gli operatori sanitari sono incoraggiati a fornire informazioni quanto più accurate e complete possibili.

I pazienti devono parlare con il proprio medico, infermiere o farmacista se sono preoccupati per qualsiasi sospetto effetto indesiderato".

Proprio in questo periodo la scarsissima conoscenza della malattia, conseguente all'infezione da Covid-19 e della sua patogenesi, con particolare riguardo all' insufficienza respiratoria, hanno fatto giustamente registrare numerosi studi sperimentali che Aifa, ha seguito e autorizzato e anche revocato, continuando a monitorarli costantemente insieme agli organi regolatori europei e mondiali.

Ma non sempre il ruolo della farmacovigilanza, come accade, invece, è stato centrale durante le pandemie che, nel corso del tempo, si sono purtroppo quasi ciclicamente verificate.

Sicuramente questa del Coronavirus (Covid-19) è la seconda pandemia di questo secolo, comparsa a circa 11 anni di distanza dalla pandemia dell'influenza A/H1N1, influenza che - a partire da metà aprile 2009 - ha colpito diversi Paesi (in primis il Messico), i quali hanno riportato casi di infezione nell'uomo da un nuovo virus influenzale di tipo A/H1N1 (noto come "influenza suina"), poi denominato A(H1N1)pdm09.

Si è trattato di un'infezione virale acuta dell'apparato respiratorio, con sintomi simili a quelli classici dell'influenza.

Nel corso della storia, di pandemie ce ne sono state altre tristemente famose: dall'influenza Spagnola a quella Asiatica, passando per quella di Hong-Kong, arrivando, appunto, all'Influenza Pandemica H1N1.

Nel mezzo si collocano alcuni eventi "quasi pandemi-ci": dalla pseudo pandemia di H1N1 del 1947, all'Influenza Russa che si è diffusa nel maggio 1977 nel nord est della Cina, influenza che colpì soprattutto (o quasi unicamente) giovani con meno di 25 anni, con manifestazioni cliniche lievi, anche se tipicamente influenzali.

Facciamo un rapido riassunto temporale di questi terribili eventi:

L'influenza spagnola - H1N1 (1918-1919)

L'influenza spagnola, ovvero la pandemia del 1918-1919, ha preso il suo nome di "spagnola" perché la sua triste presenza fu riportata, inizialmente, soltanto dai giornali di questo paese.

La Spagna, infatti, non coinvolta nella Prima Guerra Mondiale, fu il primo paese europeo a pubblicare notizie rispetto a questa influenza perché la sua "stampa" non era soggetta alla censura di guerra. Furono i missionari spagnoli ad informare - per primi - la Curia di Madrid di "una malattia" che, in Cina, stava uccidendo migliaia di persone, mentre nei paesi belligeranti la rapida diffusione della malattia fu nascosta dai mezzi d'informazione, sia pure quelli dell'epoca, i quali tendevano a considerarla un'epidemia circoscritta alla Spagna.

Ma anche in Spagna, del resto, la stampa prese la questione alla leggera e si ebbero più di 100.000 madrileni ammalati nel solo mese di maggio, tra i quali il re Alfonso XIII.

Certamente, non fu un evento circoscritto né nel tempo né nello spazio, tant'è vero che la sua propagazione durò quasi due anni tra il marzo del 1918 e l'estate del 1919, con delle ricadute durante il 1920 o il 1921.

L'influenza spagnola coinvolse tutta l'Europa, l'America e, soprattutto, l'Asia (che pagò il prezzo più alto con 30 milioni di morti, di cui 18 milioni in India).

Molto probabilmente fu la prima volta che il virus dell'influenza H1N1 fece la sua comparsa sugli scenari mondiali:

arrivò a infettare circa 500 milioni di persone in tutto il mondo e ne sterminò, come abbiamo già detto, dai 50 ai 100 milioni.

I primi sintomi a manifestarsi furono quelli classici (febbre alta, mal di testa, tosse), ma le complicazioni polmonari si moltiplicarono, colpendo soprattutto giovani e adulti (di età compresa tra i 15 e i 45 anni) e rendendo la patologia letale.

La propagazione della malattia avvenne via mare, attraverso il trasporto delle truppe stremate, stressate e immunodepresse di ritorno dall'Europa e in viaggio verso colonie e i Paesi alleati.

Il virus approfittò quindi, come sempre, della globalizzazione, che all'epoca – anche se lenta – era già all'opera.

La spagnola colpì un terzo della popolazione mondiale. La malattia aveva una letalità maggiore del 2,5%.

Prese piede, nell'agosto del 1918, in tre diversi luoghi - Brest, in Francia; Boston, nel Massachusetts; e Freetown, in Sierra Leone - un ceppo di influenza particolarmente violenta e letale. Studi moderni suggeriscono che il virus del 1918 fosse interamente nuovo per l'umanità. Era un virus simile a quelli dell'influenza aviaria, originatosi da un ospite rimasto sconosciuto.

Analizzando, poi, la curva della mortalità dell'influenza del 1918, il picco (99%) si piazzò nelle età centrali, tra gli adulti tra 25 e 44 anni. I tassi di mortalità per influenza e polmonite tra 15 e 44 anni furono più di 20 volte maggiori di quelli degli anni precedenti, e quasi metà delle morti furono tra i giovani adulti di 20-40 anni. Un fenomeno unico nella storia.

Stando a quanto riportato dall'Istituto Superiore di Sanità, negli anni Trenta furono isolati virus influenzali dai maiali e dagli uomini, virus che - attraverso studi sierologici - furono messi in relazione con il virus della pandemia del 1918.

Si è potuto notare che i discendenti di questo virus circolano ancora oggi nei maiali e, forse, hanno continuato a circolare anche tra gli esseri umani, causando epidemie stagionali fino agli anni '50, quando si fece strada il nuovo ceppo pandemico A/H2N2 che diede luogo all'Asiatica del 1957.

Il virus del 1918 è probabilmente l'antenato dei 4 ceppi umani e suini A/H1N1 e A/H3N2, e del virus A/H2N2 estinto.

L'influenza asiatica - H2N2 (1957-1960)

L'influenza asiatica, ceppo H2N2, fu rilevata per la prima volta in Cina, nel febbraio del 1957, e raggiunse gli Stati Uniti nel giugno dello stesso anno.

Il numero di morti registrati nel periodo in cui infuriò è di circa 1.1 milioni.

L'Asiatica del 1957 rese evidente, contrariamente al passato, il fenomeno di polmoniti primariamente virali. Diversamente rispetto a quanto osservato nel 1918, le morti si verificarono soprattutto nelle persone affette da malattie croniche e i soggetti sani furono meno colpiti.

Secondo gli studi epidemiologici, l'Asiatica fu causata dal virus A/Singapore/1/57 H2N2 (influenza di tipo A), isolato per la prima volta in Cina nel 1954. Nello stesso anno fu preparato un vaccino che riuscì a contenere la malattia, infatti il virus dell'Asiatica scomparve dopo soli 11 anni soppiantato dal sottotipo A/H3N2 Hong Kong.

L'influenza spaziale - H3N2 (1968-1969)

Come suggerisce il nome, l'influenza spaziale (o di Hong Kong) si sviluppò nel Sud Est Asiatico e nacque con una grande epidemia a Hong Kong nel 1968. Lo stesso anno arrivò negli Stati Uniti.

Era un'influenza aviaria, di tipo A, dovuta al ceppo H3N2, molto somigliante all'influenza Asiatica del 1957 causata dal ceppo H2N2.

Proprio per questo, nonché per lo sviluppo di anti-corpi nella popolazione, fece meno vittime di altre pandemie. In Giappone, per esempio, le epidemie furono saltuarie, sparse e di limitate dimensioni fino alla fine del 1968. L'ISS riporta che il virus fu poi introdotto nella costa occidentale degli Usa con elevati tassi di mortalità, contrariamente all'esperienza dell'Europa, dove l'epidemia, nel 1968-1969, non si associò ad elevati tassi di mortalità.

In Italia, l'eccesso di mortalità attribuibile a polmonite e influenza associato con questa pandemia fu stimato di circa 20.000 decessi. Proprio in Italia, dove si ripresentò nel 1972, fu ribattezzata "Influenza spaziale". Il numero stimato di decessi, secondo il Center for Disease Control and Prevention (Cdc), fu di 1 milione in tutto il mondo.

L'influenza suina -A(H1N1)pdm09 (2009-2010)

Prima del Covid-19, l'unica pandemia influenzale del Ventunesimo secolo è stata quella del 2009, pandemia che oggi viene chiamata, impropriamente, "influenza suina", causata da un virus A H1N1. L'epidemia da influenza suina, era stata scatenata da un nuovo sottotipo del virus A/H1N1 mai rilevato prima - né nei maiali, né nell'uomo - sulla base delle procedure stabilite dal Regolamento sanitario internazionale. Ricordiamo che il 25 aprile 2009, il Direttore generale dell'Oms dichiarò questo evento una "emergenza di sanità pubblica di interesse internazionale"; l'11 giugno 2009, ha dichiarato ufficialmente l'esistenza di uno stato di pandemia da nuovo virus influenzale, con passaggio alla Fase 6 dei livelli di allerta pandemico individuati dal Piano di preparazione e risposta alle pandemie influenzali. Il 10 agosto 2010, sempre l'Oms dichiarò conclusa la fase 6 dell'allerta pandemica e, pertanto, si entrò nella fase post-pandemica riportando, in questa fase, l'attività dell'influenza a livelli normali.

A livello mondiale si stima che l'influenza suina, la pandemia da H1N1 abbia alla fine causato tra i 100.000 e i 400.000 morti nel solo primo anno. Bambini e giovani furono colpiti in modo sproporzionato rispetto all'influenza stagionale che generalmente colpisce soprattutto anziani, bambini molto piccoli e persone con patologie croniche.

Continuando il nostro racconto ci imbattiamo, poi, sul finire della prima decade del 2000 – in un momento che tutti noi ricordiamo, l'influenza aviaria ed in un periodo in cui nessuno più, in Italia, mangiava pollo, pollo che languiva a pacchi sugli scaffali dei super-mercati, nonostante sconti incredibili.

- **L' Influenza aviaria H5N1, H5N5, H5N8, e H5 (2016-2017)**

- Nel mese di novembre 2016 molti Paesi europei sono stati interessati da casi di influenza aviaria ad alta patogenicità (HPAI), sostenuti da virus sottotipo H5N8, H5N5 e H5 appartenenti allo stesso cluster; e nel mese di dicembre 2017 il Nord Europa è stato interessato da focolai di influenza aviaria ad alta patogenicità (HPAI), sostenuti da un virus sottotipo H5N6. I focolai hanno coinvolto prevalentemente i volatili selvatici, appartenenti principalmente alle famiglie degli anatidi.
- I virus isolati sembrano essere stati il risultato di un riassortimento tra virus HPAI H5N8 Europei e virus LPAI di origine eurasiatica. I paesi colpiti sono Danimarca, Finlandia, Irlanda, Svezia, Slovacchia, Olanda, Regno Unito, Germania e Svizzera. In Italia grazie all'attività di sorveglianza passiva sulla popolazione selvatica, il piano di sorveglianza nazionale, ha permesso di individuare volatili selvatici positivi al sottotipo H5N8 (otto cigni reali, un piccione selvatico, un'oca selvatica, un germano reale, un gheppio, un airone, una volpoca, un fischione) e due al sottotipo H5N5 (un fischione e una canapiglia). Nel pollame domestico sono stati confermati 83 focolai, coinvolgendo sia il settore rurale che quello industriale. I virus isolati appartenevano tutti al sottotipo H5N8 e sono stati protagonisti di due ondate epidemiche, corrispondenti ai due semestri del 2017. La prima ondata epidemica ha coinvolto un totale di 16 allevamenti situati in varie regioni del nord-est, causando l'abbattimento di 357.549 volatili direttamente colpiti dall'epidemia. La maggior parte degli allevamenti coinvolti erano localizzati in prossimità di zone umide frequentate da volatili acquatici selvatici. Le indagini epidemiologiche non hanno individuato contatti a rischio tra gli allevamenti infetti suggerendo che la causa dell'infezione potesse essere collegata a molteplici introduzioni separate dal *reservoir* selvatico. La seconda ondata epidemica ha interessato ancora una volta sia il settore rurale che quello industriale.

Le positività sono state riscontrate in Emilia-Romagna, Lombardia, Veneto, Lazio e Piemonte e 2.416.107 volatili sono stati abbattuti perché diretta-mente coinvolti nell'epidemia. Le indagini epidemiologiche hanno identificato potenziali connessioni tra gli allevamenti infetti, in particolare per quanto riguarda la vicinanza tra le aziende e le movimentazioni del personale e dei veicoli. L'ultimo focolaio dell'anno 2017 è stato confermato l'11 dicembre 2017 in un allevamento di tacchini da carne situato in prossimità di una vasta area umida in provincia di Ravenna. La più probabile fonte di infezione è anche in questo caso imputabile al contatto con il serbatoio selvatico. Nel mese di marzo 2018 sono stati confermati tre nuovi focolai di Influenza aviaria H5N8 ad alta patogenicità in Lombardia.

Le immagini che i TG mostravano stragi di interi allevamenti di polli, anatre e volatili di vario tipo infettati dall'influenza aviaria, in Cina e nel sud-est asiatico per lo più, ma poi anche da noi.

Negli aeroporti: ad accoglierti c'erano operatori con mascherine da guerra biologica pronti a 'spararti' il laser del termometro in fronte, per scoprire se fossi un 'contagiato'; e tutti a trattenere colpi di tosse o starnuti per timore di essere additati come untori. E intanto gli esperti disegnavano scenari da incubo e qualcuno, tra i più arditi, in quei giorni di 'terrorismo psicologico' al rialzo, si spinse a prevedere una pandemia da un miliardo di persone.

In questo clima da fine del mondo o da guerra biologica (sì, c'era anche chi aveva messo in giro questa voce), tutti si preoccupavano di fare incetta di quello che veniva indicato come l'antidoto, il farmaco in grado di salvarli dalla temibile quanto mortale influenza aviaria, che, così, a differenza di quanto accadeva nei supermercati con i petti di pollo, sparì da-gli scaffali di tutte le farmacie.

La stessa Organizzazione Mondiale della Sanità, pur sottolineando che questi anti-virali non fossero mai stati testati su casi di influenza aviaria, né come trattamento, né come profilassi dei contatti, li indicava come strategia terapeutica da adottare in caso di pandemia. "Il farmaco, acquistato in milioni di dosi nel mondo all'epoca della temuta epidemia aviaria, in realtà non si mai dimostrato essere efficace. Ma per Roche, che lo produceva, lo studio che lo accompagnava è risultato essere parziale non avendo tenuto conto della maggioranza dei trial effettuati".



Su questo sfondo di psicosi collettiva, le autorità sanitarie dei Paesi di tutto il mondo furono chiamate a fare la loro parte contro la peste del terzo millennio, disegnando piani d'emergenza degni di una vera guerra biologica e, naturalmente, facendo incetta degli anti-virali che la ricerca aveva indicato come in grado di abbattere l'infezione e di limitare il contagio.

Il tutto a tempo di record, tra la preoccupazione che la minaccia della pandemia fosse più che reale e il timore, mai espresso ma certamente ben presente, della gogna mediatica qualora si fossero fatti trovare impreparati di fronte ad un'evenienza del genere.

Col senno di poi, si può dire che, fortunatamente, quell'epidemia legata all'aviazione - di fatto - non c'è mai stata (infatti dal 2003 ad oggi i casi di H5N1 nell'uomo, riportati dall'OMS, sono 650, di cui 386 mortali) e che, probabilmente, questo virus impiegherà qualcosa di più che qualche mese o anno a scalare la scala biologica, passando dai polli, ai mammiferi da cortile per arrivare all'uomo in numeri da pandemia (ma naturalmente è sempre bene non abbassare la guardia).

Ma intanto, le autorità sanitarie di 100 Paesi, in quel momento di allarme rosso, hanno fatto il loro dovere e quello che la gente si aspettava da loro: misero in atto tutte le misure per proteggere la salute dei cittadini, secondo quella che all'epoca veniva indicata dagli esperti come la strategia più efficace.

Una strategia affidata al nome di un farmaco anti-virale, l'Oseltamivir (Tamiflu), comprato in stock da milioni di pezzi e immagazzinato, non senza qualche difficoltà, nei depositi di tutto il mondo. Fino a quando, alla sua scadenza, è stato eliminato, come qualunque farmaco scaduto. Le polemiche sulla quantità ingente di soldi spesi per il suo acquisto (1,3 miliardi di dollari in Usa e 242 milioni di sterline in Inghilterra) e per i presunti o reali conflitti di interesse dietro il commercio di Tamiflu evidenziati in certi Paesi (negli Usa, ad esempio) si sono scatenate da subito e sono da allora periodicamente riaffiorate.

Ma adesso c'è anche chi sostiene, studi alla mano, che quel farmaco, considerato un salvavita nel momento del panico da epidemia, in realtà non sarebbe neppure efficace. Una revisione fatta dalla Cochrane, pubblicata da Cochrane Collaboration e da BMJ il 10 aprile, sostiene che il Tamiflu sarebbe in grado di abbreviare il decorso dell'influenza al massimo di un giorno e mezzo e che non ci sarebbero prove di una sua utilità nel ridurre le complicanze correlate all'influenza, né i ricoveri. In più, il farmaco sarebbe gravato da effetti collaterali quali nausea e vomito (nel 4-5% dei trattati), ma anche cefalea, disturbi psichiatrici e complicanze renali. La stessa revisione osserva anche che, questo farmaco, usato in prevenzione, riduce i sintomi dell'influenza, ma che non è chiaro se sia in grado di ridurre i portatori del virus e, dunque, il suo contagio.

La review Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children ha preso in considerazione 20 trial sul Tamiflu (Oseltamivir) e 26 sul Relenza (Zanamivir), per un totale di 24 mila persone. Per scrivere il loro rapporto, gli esperti di Cochrane si sono avvalsi dei file completi dei vari studi pubblicati, messi a disposizione dalle aziende produttrici, Roche per il Tamiflu e GlaxoSmithKline per Relenza. I risultati, come visto, mettono in discussione il fatto che gli inibitori delle neuroaminidasi siano efficaci nel combattere l'influenza e nel prevenire il contagio interpersonale.

Dunque, Cochrane e il BMJ hanno rilasciato un comunicato congiunto nel quale chiedono - ai governi e alle autorità sanitarie - se, alla luce di questi risultati, oggi prenderebbero ancora la decisione di fare scorte di Tamiflu di fronte al pericolo di una pandemia influenzale.

Tom Jefferson, Carl Heneghan e Peter Doshi, gli autori della review, sottolineano che non sarebbero mai potuti arrivare a queste conclusioni, basandosi sui soli risultati pubblicati; "avere a disposizione i dati completi di un trial, anche quelli non pubblicati" - sostengono gli autori - "dovrebbe diventare obbligatorio, perché l'autorizzazione di un farmaco e il suo impiego non si possono più basare su informazioni incomplete". Ma non si fermano qui. "Invitiamo dunque la gente a non fidarsi solo degli studi pubblicati o dei commenti rilasciati da decisori sanitari in conflitto di interesse, ma a prendere visione diretta delle informazioni".

La gravità del caso Tamiflu non sta solo nella manipolazione dei risultati scientifici a fini commerciali, ma anche nel comportamento elusivo, al limite della complicità, di istituzioni scientifiche e di controllo.

"L'industria dei farmaci (Big Farma) fa molte cose buone; studia e promuove producendole, medicine che possono migliorare la salute e salvare vite. Creare lavoro e stimolare la crescita economica. Purtroppo essa fa anche cose cattive. Per decenni, in modo persistente e sistematico, l'industria dei farmaci ha nascosto e manipolato i dati delle sperimentazioni cliniche. A causa di ciò, una grande massa di farmaci utilizzati in tutti i campi della medicina, presentati come più sicuri e più efficaci di ciò che in realtà erano, hanno messo in pericolo la vita delle persone e sprecato denaro pubblico. Questa deliberata distorsione è una scorrettezza scientifica. E non è un qualcosa che possiamo perdonare in virtù delle cose buone che le compagnie farmaceutiche fanno" [1].



Con queste affermazioni, si apre l'editoriale di Fiona Godlee, editor del BMJ, del 29 ottobre 2012, dedicato - in larga parte - al caso Tamiflu. La stessa Fiona Godlee, dopo quasi cinque anni, afferma: "La decisione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità è un voto a favore di scelte di politica sanitaria basate sull'evidenza che avranno l'effetto di risparmiare soldi ed evitare danni. Ed è anche un'importante pietra miliare nella battaglia continua per l'accesso ai dati delle sperimentazioni cliniche e per la ricerca indipendente". La decisione dell'OMS, riferita nel citato articolo del BMJ del 12 giugno scorso a firma di Z. Kmietovic, è quella di rimuovere il farmaco contro l'influenza Oseltamivir (Tamiflu della Roche) dalla lista dei farmaci essenziali, perché una revisione delle prove ha notevolmente ridotto, quasi annullato, i vantaggi della sua utilizzazione. La revisione ha infatti accertato che Oseltamivir accorcia di un giorno la durata dei sintomi influenzali, ma non riduce il numero delle ospedalizzazioni o delle complicazioni da influenza. L'uso di Oseltamivir - conclude il comitato OMS - va ristretto ad accertate o sospette infezioni da virus influenzali in pazienti ospedalizzati in condizioni critiche. Ben altre erano le ambizioni e le promesse: un farmaco contro l'influenza, il Tamiflu, che riduceva la durata della malattia, delle complicazioni delle ospedalizzazioni e - in caso di epidemia - aveva anche virtù preventive nei soggetti a rischio. Certo, per svelarne tutto il potenziale benefico ci voleva una bella epidemia, meglio una pandemia. E pandemia fu: l'influenza pandemica A (H1N1) del 2009. Com'è ormai ben noto, il livello di allarme dell'OMS per quella pandemia si rivelò incauto ed eccessivo, le sue conseguenze furono enormemente meno gravi rispetto a quelle inizialmente previste. Tuttavia, i governi furono costretti - a causa dell'allarme dell'OMS - ad acquistare e ad accumulare immani quantità di vaccini e farmaci antivirali, rimasti poi in larghissima parte inutilizzati. In Italia, ad esempio, furono acquistate 24 milioni di dosi di vaccino, di cui solo meno di 900 mila somministrate. In accordo con le raccomandazioni dell'OMS, i farmaci antivirali come Oseltamivir entrarono a far parte della cassetta degli attrezzi per contrastare la pandemia H1N1, non solo nel trattamento clinico dell'influenza (vedi Tabella 1), ma anche nella prevenzione post-esposizione dei soggetti ad alto rischio: *If higher risk individuals have been exposed to a patient with influenza, consider presumptive treatment with oseltamivir or zanamivir.* (Strong recommendation, very low quality evidence). (Da notare la bizzarra contraddizione: la raccomandazione è forte, ma l'evidenza - si ammette - debolissima). "A pandemia appena conclusa si pone la questione, cruciale, del conflitto di interessi attribuito all'OMS, secondo cui le decisioni assunte in occasione dell'evento pandemico sarebbero state condizionate dagli interessi economici dell'industria farmaceutica produttrice di vaccini e farmaci antivirali".

Con così poche vite perse rispetto a quelle previste, parrebbe da ingrati lagnarsi dei costi. Ma lagnarci dobbiamo perché i costi sono stati enormi. Paesi come Francia e Regno Unito hanno accumulato gigantesche quantità di vaccini inutilizzati che ora cercano di vendere ad altri paesi, e si trovano seduti on huge piles of unused oseltamivir". La questione dei costi e degli sprechi di Oseltamivir (Tamiflu - Roche) si è intrecciata con altre questioni di maggiore rilievo: quella della reale efficacia del farmaco e della trasparenza dei dati della ricerca. Tom Jefferson della Cochrane Collaboration, a seguito di una nuova revisione sistematica su Oseltamivir, allo scopo di aggiornare le valutazioni sull'efficacia del farmaco, nel dicembre 2009 arrivava a concludere che "La scarsità di dati di buona qualità ha intaccato le precedenti conclusioni sull'efficacia di Oseltamivir nel prevenire le complicanze dell'influenza. Sono necessari studi randomizzati e indipendenti per dirimere l'attuale situazione d'incertezza".

A seguito di ciò e di fronte all'ostinato rifiuto della Roche di rendere pubblica l'intera documentazione della ricerca sul farmaco, il BMJ decise di avviare una campagna per ottenere la verità sui dati delle ricerche dedicando una sezione del suo sito web al caso Tamiflu: BMJ open data campaign.

Ma arriviamo ai nostri giorni e incontriamo:

#### Il Coronavirus - Covid-19 (2019 - 2020)

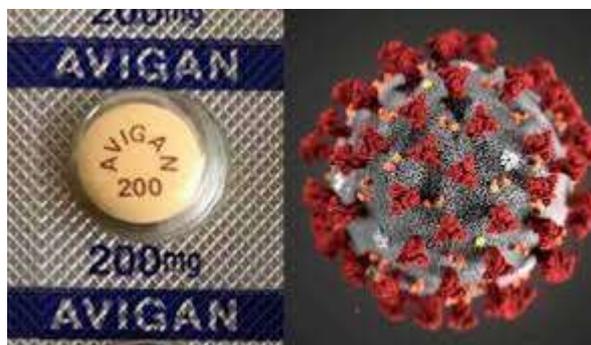
Questa del Coronavirus SarsCoV2 è ormai considerata come la **seconda pandemia del mondo globalizzato**. Non è ancora chiaro, esattamente, quando abbia iniziato a diffondersi. In Cina, nella provincia dell'Hubei, sarebbe comparsa a dicembre, ma alcuni esperti ritengono che alcuni casi possano essere ancora precedenti. I primi casi hanno coinvolto i lavoratori del mercato del pesce di Wuhan, in cui sono in vendita animali vivi, e proprio dalla macellazione degli animali il virus avrebbe fatto il cosiddetto "salto", con tutta probabilità dai pipistrelli.

- Il virus, isolato nel giro di poche settimane, è stato ricondotto alla sequenza genetica della Sars-Cov, il Coronavirus da sindrome respiratoria acuta grave probabilmente all'origine dell'epidemia del 2003. Ad oggi sono in corso, a velocità esponenziale, studi sul Covid-19, studi volti, *in primis* ad individuare terapie adatte e, poi, prima di ogni altra cura, alla creazione un vaccino. Volutamente, a causa delle ancora suscettibili modifiche, non ci addentriamo nella cura di questa malattia ancora in fase di studio in tutto il mondo. In questo clima abbiamo anche assistito alla divulgazione di notizie poi scredate su possibili cure miracolose.
- Una prima storia di possibili molecole salvavita, poi rivelatesi - in brevissimo tempo - una fake news, giova riportarla: in rete, gli annunci su presunti prodotti «miracolosi» non mancano. La nuova «promessa» si chiama **Avigan** (principio attivo favipiravir), un farmaco già usato in Cina su pazienti positivi a Sars-Cov-2. Ne parla [un imprenditore romano, in viaggio in Giappone](#), in un video pubblicato su YouTube, diventato virale. L'effettiva validità del medicinale, però, divide gli esperti. «Non esistono evidenze scientifiche in merito», ha chiarito il virologo Roberto Burioni. Gustamente, Aifa chiarisce che «il medicinale non è autorizzato». Il presidente della regione Veneto, ha espresso la volontà di far partire un trial clinico nella sua Regione: «Sta girando un video di un farmaco giapponese, l'Avigan. L'Aifa ha dato l'ok alla sperimentazione e verrà sperimentato anche in Veneto» ha annunciato. Ma l'Agenzia italiana del farmaco (Aifa) frena: «È un antivirale autorizzato in Giappone dal marzo 2014 per il trattamento di forme di influenza causate da virus nuovi o riemergenti e il suo utilizzo è limitato ai casi in cui gli altri antivirali sono inefficaci. Il medicinale non è autorizzato in Europa, né negli Usa». Relativamente all'impiego in Covid-19, «sono unicamente noti dati preliminari di un piccolo studio condotto in pazienti con Covid-19 non grave, in cui favipiravir è stato confrontato all'antivirale lopinavir/ritonavir».

Un'ulteriore riflessione è quella di Silvio Garattini, presidente dell'Istituto Mario Negri: «Avigan pare sia attivo solo se dato nei primi momenti della malattia, ma poiché la maggioranza delle persone infette non ha sintomatologia, e non essendoci soggetti di con-trollo nello studio, è difficile stabilire se ha funzionato il farmaco o se i pazienti avrebbero avuto in ogni caso una sintomatologia minore».

I malati sarebbero risultati negativi, in media, a 4 giorni dalla positività. I pazienti non trattati, invece, avrebbero impiegato 11 giorni per arrivare allo stesso risultato. Nessun commento dalla Fujifilm Toyama Chemical, che produce il medicinale. Secondo Zhang Xinmin, direttore del Centro nazionale cinese per lo sviluppo della biotecnologia, il farmaco «ha un livello elevato di sicurezza ed è chiaramente efficace nel trattamento» di Covid-19. Toyama Chemical (divisione farmaceutica della Fujifilm) ha sviluppato il farmaco nel 2014 e il Giappone lo starebbe utilizzando per il trattamento dei pazienti positivi a Sars-CoV-2 da feb-braio.

La seconda «storia» arriva dalla Russia dove: «Abidol - un farmaco utilizzato contro i più comuni virus dell'influenza - funziona, impedendo al virus di attra-versare la membrana delle cellule e di penetrare al loro interno per replicarsi. Abidol 20 mg si acquista in Russia nelle farmacie». La notizia è falsa, pur circo-lando da giorni sui social e WhatsApp. Il farmaco Abi-dol non è in vendita neppure in Russia: probabilmen-te il riferimento è ad Arbidol, disponibile invece nel Paese e al centro di varie fake news (nelle quali spes-so viene chiamato per errore «Abidol»). In realtà sui social network circola il video di due italiani che, all'aeroporto internazionale Sheremetevo di Mosca, acquistano in farmacia Arbidol. Mostrando una con-fezione, uno dei due chiede: «Come mai da noi sono morte così tante persone? È per questo farmaco che non abbiamo?». Non solo. Su diversi canali radiofonici russi, Arbidol è stato pubblicizzato come farmaco specifico contro Covid-19. Come riferisce l'agenzia russa Sputnik, tuttavia, l'Autorità antitrust del Paese ha vietato gli spot, definendoli «pubblicità ingannevo-le».



## BIBLIOGRAFIA

1) Inibitori della neuraminidasi per la prevenzione e il trattamento dell'influenza negli adulti e nei bambini. Versione di intervento pubblicata: 10 aprile 2014 ; Tom Jefferson, Mark A Jones, Peter Doshi, Chris B Del Mar, Rokuro Hama, Matthew J Thompson, Elizabeth A Spencer, Igbo J Onak-poya, Kamal R Mahtani, David Nunan, Jeremy Howick, Carl J Heneghan.

• 2) Godlee F. Clinical trial data for all drugs in current use. BMJ 2012;

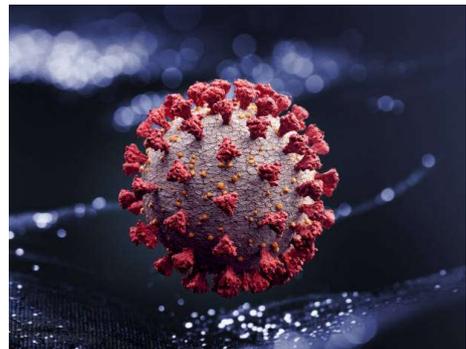
3) <https://ourworldindata.org/spanish-flu-largest-influenza-pandemic-in-history>

4) <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/1918-pandemic-h1n1.html>

5) [https://it.wikipedia.org/wiki/Influenza\\_spagnola](https://it.wikipedia.org/wiki/Influenza_spagnola)

6) <https://www.nationalreview.com/corner/covid-19-mortality-rate-a-grim-update/>

7) editoriale di Fiona Godlee, editor del BMJ, del 29 ottobre 2012, dedicato in larga parte al caso Tamiflu, articolo di Z. Kmietovic



# REPORT SULLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A FARMACI E VACCINI REGISTRATE NELLA REGIONE PUGLIA NEL 1° TRIMESTRE 2020

Nel corso del 1°trimestre 2020 nella Regione Puglia sono state registrate sul portale web-based AIFA della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) n. 1209

segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, con un aumento del 568% rispetto allo stesso periodo del 2019 (figura 1).

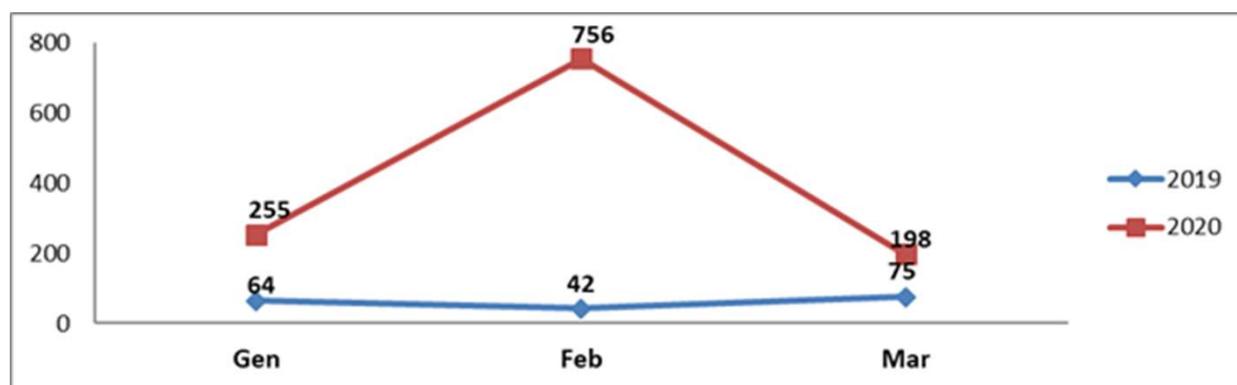


Figura 1. Andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse in Puglia nel 1° trimestre 2020 vs 2019 (fonte dati: RNF - Vigisegn)

Struttura sanitaria fonte primaria	2019-T1	2020-T1	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	/
<b>TOTALE</b>	<b>222</b>	<b>726</b>	

RNF - Vigisegn)

Analizzando le segnalazioni per qualifica segnalatore nel 1° trimestre 2020, si riscontra un aumento complessivo del 568% rispetto allo stesso periodo del 2019 e questa differenza può essere attribuita a medici e farmacisti, difatti le segnalazioni provenienti da fonte “medico” sono passate da 123 a 605 (+392%) e quelle provenienti da “farmacista” da 4 a 578 (+14350%). Un decremento, invece, si è registrato per le segnalazioni provenienti da “paziente/cittadino” passando da 31 a 15 segnalazioni nel 2020 (-52%), e quelle provenienti da “altro operatore sanitario” passando da 23 a 11 segnalazioni (-52%, Tabella 2)

L'aumento del numero di segnalazioni ha interessato tutti i centri pugliesi; le Aziende Sanitarie Locali con un aumento medio del 111% rispetto all'anno precedente (ASL TA 4450%, ASL FG 629%, ASL LE 469%, ASL BA 424%, ASL BR 361%, ASL BT 333%) mentre, le Aziende Ospedaliere e gli IRCCS hanno avuto un incremento medio del 832%, la prima struttura sanitaria è risultata l'AZIENDA OSPEDALIERA POLICLINICO-BARI con 479 segnalazioni nel 2020 vs 13 nel 2019 (+3585%), il 93% (N=447) delle segnalazioni si riferiscono a segnalazioni da studio. La seconda struttura è risultata essere “IRCCS OSPEDALE ONCOLOGICO BARI con 12 segnalazioni vs 1 dell'anno precedente (1100%). Anche l'AZIENDA OSPEDALIERA OO.RR - Foggia ha registrato un aumento passando da 5 segnalazioni nel 2019 a 18 nel 2020 (260%, Tabella 1).

FONTE	2019-T1	2020-T1	DELTA%
FARMACISTA	123	605	392%
PAZIENTE/CITTADINO	4	578	14350%
MEDICO	31	15	-52%
ALTRO OPERATORE SANITARIO	23	11	-52%
<b>TOTALE</b>	<b>181</b>	<b>1209</b>	<b>568%</b>

Tabella 2. Confronto delle segnalazioni inserite in RNF nel 1° trimestre 2020 vs 2019 per fonte della segnalazione (fonte dati: RNF - Vigisegn)

Effettuando l'analisi delle 576 segnalazioni di possibili reazioni avverse effettuate da farmacisti, solamente 2 sono riconducibili a farmacisti che prestano servizio nelle farmacie di comunità e 576 sono riconducibili a farmacisti che operano presso le strutture pubbliche del SSR (Tabella 4). Si evidenzia che, escludendo il contributo dei farmacisti operanti nelle AUSL/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 loro presenza capillare sul territorio regionale rispetto alle farmacie di struttura SSR

	Farmacisti ASL/Ospedaliere/ Farmacovigilanza	Farmacisti di Comunità	TOTALE
I° Trim 2020	576	3	578
N° Farmacie	88	1245	
Tasso per singola farmacia	6.55	0.0016	

Tabella 3 - Numero segnalazioni (ADR/AEFI) inserite in RNF nel 1° trimestre 2020 suddivise per categoria di farmacista segnalatore e tasso di segnalazione per singola farmacia - fonte RNF

SSR (1245 versus 88, Tabella 4) raggiungendo un tasso di segnalazione pari a 0.0016 rispetto al 6.55 dei Farmacisti Territoriali/Ospedaliere/Farmacovigilanza.

Dall'analisi delle sole segnalazioni spontanee, escludendo le segnalazioni da studio che costituiscono la stragrande maggioranza (83%, N=998), emerge uno scarso numero di segnalazioni spontanee nella Regione Puglia (17%, N=211), nonostante si sia registrato un aumento complessivo del 39% nel 2020 rispetto all'anno precedente (Tabella 5).

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

	MEDICI DIPENDENTI	MEDICI CONVENZIONATI	TOTALE
I° Trim 2020	578	13	591
	7534	6235	
Tasso per medico	0.077	0.0002	

Tabella 4 - Numero segnalazioni (ADR/AEFI) inserite in RNF nel 1° trimestre 2019 suddivise per categoria di Medico segnalatore - fonte RNF.

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).

QUALIFICA SEGNALATORE	2019-T1	2020-T1	Δ%
MEDICO	106	155	46%
FARMACISTA	4	33	725%
PAZIENTE/CITTADINO	29	14	-52%
ALTRO OPERATORE SANITARIO	12	9	-25%
TOTALE	151	211	39%

Tabella 5. Confronto delle segnalazioni spontanee inserite in RNF nel 1° trimestre 2020 vs 2019 analizzata per qualifica segnalatore (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

Effettuando un'analisi delle segnalazioni spontanee in Puglia rispetto al valore nazionale, come rilevabile dai dati riepilogati in Tabella 6, l'apporto di tutte le categorie di segnalatori in Puglia nel primo trimestre, rimane inferiore alla media nazionale (tabella 6). Il dato maggiormente preoccupante riguarda i medici che si discostano largamente dalla media nazionale.

Nello specifico, la categoria dei medici ha registrato un tasso di 154 segnalazioni per milione di abitanti in Puglia versus 360 in Italia con uno scostamento di 206 rispetto alla media nazionale, quella dei farmacisti un tasso di 33 segnalazioni per milione di abitanti versus 39, con uno scostamento di 6 segnalazioni per milione di abitanti rispetto alla media nazionale, mentre gli altri operatori

sanitari il tasso è pari a 9 segnalazioni per milione di abitanti versus 50. Altro dato non in linea con la media nazionale riguarda il tasso di segnalazioni effettuate direttamente da parte dei pazienti/cittadini (21 segnalazioni/milione di abitanti in Puglia versus 42 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 1° trimestre 2020 sono state analizzate dal CRFV della Regione Puglia in base alla classe terapeutica di appartenenza del farmaco sospetto (Tabella 7).

	MEDICO	FARMACISTA	ALTRO OPERATORE SANITARIO	PAZIENTE/CITTADINO	TOTALE
PUGLIA	154	33	9	21	216
ITALIA	360	39	50	42	491
Δ	-206	-6	-41	-21	-275

Tabella 7. Stima annuale del tasso di segnalazione spontanea per 1.000.000 di abitanti in Puglia (ISTAT riferito al 2019) vs media nazionale per qualifica segnalatore (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

Nello specifico, la categoria dei medici ha registrato un tasso di 154 segnalazioni per milione di abitanti in Puglia versus 360 in Italia con uno scostamento di 206 rispetto alla media nazionale, quella dei farmacisti un tasso di 33 segnalazioni per milione di abitanti versus 39, con uno scostamento di 6 segnalazioni per milione di abitanti rispetto alla media nazionale, mentre per gli altri operatori sanitari il tasso è pari a 9 segnalazioni per milione di abitanti versus 50. Altro dato non in linea con la media nazionale riguarda il tasso di segnalazioni effettuate direttamente da parte dei pazienti/cittadini (21 segnalazioni/milione di abitanti in Puglia versus 42 in Italia).

Le segnalazioni registrate in RNF nel 1° trimestre 2020 sono state analizzate dal CRFV della Regione Puglia in base alla classe terapeutica di appartenenza del farmaco sospetto (Tabella 7).

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).

Antimicrobici generali per uso sistemico” con il 85.5% (1087 segnalazioni). Seguono in ordine decrescente la classe ATC “L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori” con il 9.5% (121 segnalazioni), la classe ATC “N - Sistema nervoso” con il 1.7% (21 segnalazioni), “B - Sangue ed organi emopoietici” con l’0.9% (12 segnalazioni), la classe ATC “M - Sistema muscolo-scheletrico” con lo 0.6% (7 segnalazioni), la classe ATC “A - Apparato gastrointestinale e metabolismo” 0.5% (6 segnalazioni), e la classe ATC “V - Vari” con lo 0.4% (5 segnalazioni) (Tabella 6).

ATC	FARMACI SOSPETTI	%
<b>J - Antimicrobici generali per uso sistemico</b>	<b>1087</b>	<b>85.5%</b>
<b>L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori</b>	<b>121</b>	<b>9.5%</b>
<b>N - Sistema nervoso</b>	<b>21</b>	<b>1.7%</b>
<b>B - Sangue ed organi emopoietici</b>	<b>12</b>	<b>0.9%</b>
<b>M - Sistema muscolo-scheletrico</b>	<b>7</b>	<b>0.6%</b>
<b>A - Apparato gastrointestinale e metabolismo</b>	<b>6</b>	<b>0.5%</b>
<b>V- Vari</b>	<b>5</b>	<b>0.4%</b>
<b>C - Sistema cardiovascolare</b>	<b>4</b>	<b>0.3%</b>
<b>R - Sistema respiratorio</b>	<b>2</b>	<b>0.2%</b>
<b>H - Preparati ormonali sistemici esclusi gli ormoni sessuali</b>	<b>2</b>	<b>0.2%</b>
<b>G - Sistema genitourinario ed ormoni sessuali</b>	<b>2</b>	<b>0.2%</b>
<b>S-Organi di senso</b>	<b>1</b>	<b>0.1%</b>
<b>D - Dermatologici</b>	<b>1</b>	<b>0.1%</b>
<b>TOTALE</b>	<b>1271</b>	

Tabella 7. Distribuzione per classe ATC dei farmaci sospetti coinvolti nelle segnalazioni inserite in RNF nel 1° trimestre 2020 (fonte RNF, elaborazione dati applicativo 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 556 casi e il 98%(N=545) delle segnalazioni sono riconducibili al progetto di vaccinovigilanza attiva “Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-meningococco B” (Tabella 8). Le 447 segnalazioni da “Vaccino Influenza Inattivato” appartenente al sottogruppo terapeutico “J07BB--Vaccini influenzali”, si riferiscono ad uno studio condotto dall’OER Puglia “Sorveglianza post-marketing vaccino antinfluenzale”.

Il “Vaccino Rotavirus” è risultato il terzo principio attivo maggiormente segnalato con 28 segnalazioni, precisando che in 20 casi, il vaccino è stato segnalato perché co-somministrato con il vaccino Meningococco B oggetto del sopracitato progetto; le restanti 8 segnalazioni risultano spontanee e classificate come “non gravi”. Le segnalazioni riguardanti il sottogruppo terapeutico “J07AL-Vaccini pneumococcici” (VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO” N=12 e VACCINO PNEUMOCOCCICO N=2) sono tutte segnalazioni spontanee e il 64% (N=9) di queste risultano “non grave”, le restanti 5 segnalazioni classificate “gravi”, hanno esito “risoluzione completa” e “miglioramento”.

J - Antimicrobici generali per uso sistemico		PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI
J01-Antibatterici per uso sistemico	J01CA-Penicilline ad ampio spettro	AMOXICILLINA	1
	J01CR-Associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi	AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	1
	J01DD-Cefalosporine di terza generazione	CEFTRIAZONE	1
	J01EE-Associazioni di sulfamidici con trimetoprim, inclusi i derivati	TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOLO	1
	J01FA-Macrolidi	CLARITROMICINA	1
		AZITROMICINA	1
	J01MA-Fluorochinoloni	LEVOFLOXACINA	1
	J01XX-Altri antibatterici	FOSFOMICINA	1
J05-Antivirali per uso sistemico	J05AF-Inibitori della transcriptasi inversa, nucleosidi	ENTECAVIR	1
		TENOFOVIR	1
	J05AP-antivirali per il trattamento delle infezioni da HCV	GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR	1
	J05AX-Altri antivirali	LETERMOVIR	1
J06-Sieri immuni e immunoglobuline	J06BA-Immunoglobuline umane normali	IMMUNOGLOBULINA UMANA NORMALE	1
	J06BB-Immunoglobuline specifiche	IMMUNOGLOBULINA UMANA ANTIEPATITE B	1
J07- Vaccini	J07AH-Vaccini meningococcici	VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	556
		VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y, CONIUGATO CON TOSSOIDE TETANICO	1
	J07AJ-Vaccini pertossici	VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/TETANO	2
	J07AL-Vaccini pneumococcici	VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	12
		VACCINO PNEUMOCOCCICO	2
	J07BB-Vaccini influenzali	VACCINO INFLUENZA VIRIONE SPLIT INATTIVATO	1
		VACCINO INFLUENZA INATTIVATO	447
	J07BC-Vaccini epatitici	VACCINO EPATITE A	3
	J07BD-Vaccini morbillosi	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	4
		VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA	1
	J07BH-Vaccini della diarrea da rota virus	VACCINO ROTAVIRUS	28
	J07BK-Vaccini varicellosi	VACCINO VARICELLA VIVO	1
	J07BM-VACCINO PAPILOMAVIRUS	VACCINO PAPILOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18)	2
		VACCINO PAPILOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	1
J07CA-Vaccini batterici e virali in associazione	VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	9	
	VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO	3	
TOTALE			1087

Tabella 8. Distribuzione dei farmaci sospetti della classe "J - Antimicrobici generali per uso sistemico" per sottogruppo terapeutico e per principio attivo nel 1° trimestre 2020 (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

Analizzando la classe ATC “L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori”, i farmaci maggiormente segnalati appartengono alle classi “Lo4 - Immunosoppressori” (79 casi) e “Lo1 - Agenti Antineoplastici” (40 casi)”.

Della classe “Lo4 - Immunosoppressori”, gli Inibitori del TNF $\alpha$ , nello specifico, Adalimumab (N=27), Etanercept(N=9), Certolizumab(N=4), Golimumab(N=4), Infliximab (N=2), hanno contribuito maggiormente con 46 segnalazioni ed il principio attivo maggiormente coinvolto nelle segnalazioni è stato Adalimumab con 27 segnalazioni di cui solo 3 classificate come «grave».

Per quanto concerne l’Etanercept sono state riportate 9 segnalazioni, di cui solo una classificata “grave”, con esito “risoluzione completa” (Tabella 9).

Per quanto concerne la classe “Lo1 - Agenti antineoplastici” i principi attivi maggiormente coinvolti nelle segnalazioni sono stati “TRASTRUZUMAB” con 5 segnalazioni di cui 2 classificate “gravi” e “IBRUTINIB” con 5 segnalazioni di cui 4 classificate “grave” e tutte da studio inserite direttamente in EV.

ATC L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori		PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI
Lo1 - Agenti antineoplastici	Lo1BC-Analoghi della pirimidina	CAPECITABINA	4
	Lo1CD-Taxani	DOCETAXEL	1
		PACLITAXEL	1
	Lo1XA-Composti del platino	OXALIPLATINO	1
		CARBOPLATINO	1
	Lo1XC-Anticorpi monoclonali	TRASTRUZUMAB	5
		PERTUZUMAB	2
		DARATUMUMAB	1
		NIVOLUMAB	1
		PANITUMUMAB	1
		PEMBROLIZUMAB	1
		RITUXIMAB	1
	Lo1XE - Inibitori protein chinasi	IBRUTINIB	5
		IMATINIB	4
		LENVATINIB	3
		ABEMACCLIB	1
		CERTINIB	1
		CRIZOTINIB	1
		PALBOCICLIB	1
		PAZOPANIB	1
Lo1XX - Altri agenti antineoplastici	ANAGRELIDE	1	
	BORTEZOMIB	1	
Lo2-Terapia endocrina	Lo2BB-Antiandrogeni	BICALUTAMIDE	1
Lo3 - Immunostimolanti	Lo3AX-Altre citochine e immunomodulatori	GLATIRAMER	1
Lo4 - Immunosoppressori	Lo4AA - Immunosoppressori selettivi	MICOFENOLATO MOFETILE	3
		TOFACITINIB	3
		ABATACEPT	2
		APREMILAST	3
		LEFULOMIDE	1
		VEDOLIZUMAB	1
	Lo4AB - Inibitori del TNF $\alpha$	ADALIMUMAB	27
		ETANERCEPT	9
		CERTOLIZUMAB	4
		GOLIMUMAB	4
		INFLIXIMAB	2
	Lo4AC - Inibitori interleuchine	USTEKINUMAB	5
		SECUKINUMAB	3
		CANAKINUMAB	1

Fra i principi attivi maggiormente segnalati in Puglia, nel primo trimestre, al primo posto c'è il Vaccino Meningococco B, con 556 segnalazioni, solo l' 1% (N=5) di queste sono gravi, coinvolgendo maggiormente la SOC "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" (Tabella 10), tutte le segnalazioni presentano esito "risoluzione completa". Il secondo principio attivo maggiormente segnalato è stato il "Vaccino Influenza Inattivato" e si riferiscono ad uno studio condotto dall'OER Puglia "Sorveglianza post-marketing vaccino antinfluenzale", il terzo principio attivo maggiormente segnalato è stato il "vaccino rotavirus" perché co-somministrato con vaccino Meningococco B oggetto del sopraccitato progetto "Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-meningococco B".

Il quarto principio attivo maggiormente segnalato con 27 segnalazioni è stato Adalimumab.

I principi attivi maggiormente associati a reazioni avverse gravi, invece, sono stati: clozapina (100%, N=4), ibrutinib (80% N=40), ciclosporina (50% N=2) ed il vaccino morbillo/parotite/rosolia/varicella (50% N=2), comunque con un numero esiguo di sospette reazioni avverse. Il principio attivo che ha determinato una percentuale maggiore di reazioni avverse gravi è stata la clozapina, e le 4 segnalazioni gravi hanno coinvolto la SOC "Patologie cardiache".

PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI	N° GRAVI(%)
VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	556	5(1%)
VACCINO INFLUENZA INATTIVATO	447	1(0.2%)
VACCINO ROTAVIRUS	28	0
ADALIMUMAB	27	3(11%)
VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	12	4(15%)
ETANERCEPT	9	1(11%)
VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	9	2(22%)
IBRUTINIB	5	4(80%)
TRASTUZUMAB	5	2(40%)
USTEKINUMAB	5	0
CAPECITABINA	4	1(25%)
CARBOSSIMALTOSIO FERRICO	4	1(25%)
CERTOLIZUMAB	4	1(25%)
CICLOSPORINA	4	2(50%)
CLOZAPINA	4	4(100%)
GOLIMUMAB	4	0
IMATINIB	4	1(25%)
VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	4	2(50%)
APREMILAST	3	0
BOSENTAN	3	0
LENVATINIB	3	3(100)
MICOFENOLATO MOFETILE	3	1(33%)
SECUKINUMAB	3	0
TOFACITINIB	3	0
VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO	3	0
VACCINO EPATITE A	3	1(33%)

Tabella 10. I principi attivi con almeno 3 segnalazioni nel 1° trimestre 2020 (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

# REPORT SULLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A FARMACI E VACCINI REGISTRATE NELLA REGIONE PUGLIA NEL 2° TRIMESTRE 2020

Nel corso del 2°trimestre 2020 nella Regione Puglia sono state registrate sul portale *web-based* AIFA della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) n. 738 segnalazioni di

sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, con un aumento del 280% rispetto allo stesso periodo del 2019 (figura 1).

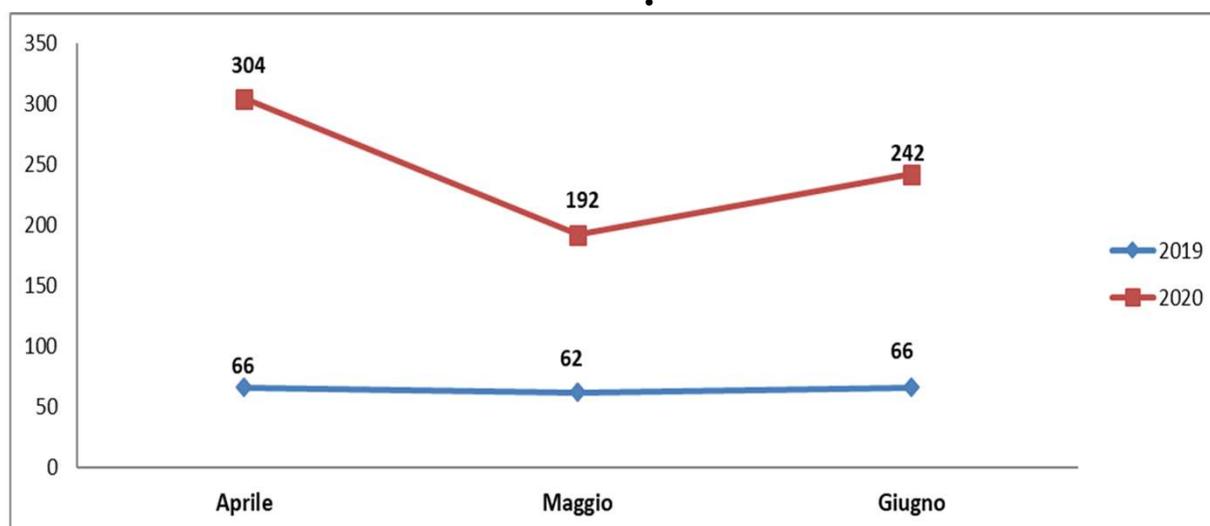


Figura 1. Andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse in Puglia nel 2° trimestre 2020 vs 2019 (fonte dati: RNF - Vigisegn)

Struttura sanitaria fonte primaria	2019-T2	2020-T2	Δ%
A.S.L. BA	20	49	145%
A.S.L. BR	13	298	2192%
A.S.L. BT	48	13	-73%
A.S.L. FG	6	93	1450%
A.S.L. LE	37	121	227%
A.S.L. TA	8	89	1013%
AZIENDA OSPEDALE POLICLINICO - BARI	12	51	325%
AZIENDA OSPEDALIERA OO.RR - FOGGIA	4	5	25%
CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA	7	2	-71%
ENTE ECCL. OSPEDALE GEN. REG. MIULLI	3	2	-33%
IRCCS OSPEDALE ONCOLOGICO BARI	12	7	-42%
IRCCS SAVERIO DE BELLIS	0	2	/
PIA FOND. DI CULTO E RELIGIONE G.PANICO	0	1	/
EUDRAVIGILANCE	24	5	-79%
<b>TOTALE</b>	<b>194</b>	<b>738</b>	<b>280%</b>

Tabella 1- Confronto delle segnalazioni di sospette reazioni avverse inserite in RNF nel 1° trimestre 2020 vs 2019 suddivise per Struttura Sanitaria

L'aumento del numero delle segnalazioni rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente ha interessato quasi tutte le Aziende Sanitarie Locali (ASL BR 2192%, ASL FG 1450%, ASL TA 1013%, ASL LE 227%, ASL BA 145%) e l'Azienda Sanitaria con il numero maggiore di segnalazioni è risultata l'ASL BR (N=298).

Tra le aziende ospedaliere e gli IRCCS, solamente l'azienda ospedaliera Policlinico-Bari e l'azienda Ospedaliera OO.RR - Foggia hanno registrato un incremento, rispettivamente del 325% e del 25% e le restanti hanno registrato un decremento con un numero esiguo di segnalazioni (Tabella 1), al primo posto troviamo l'azienda Ospedaliera Policlinico-Bari con 51 segnalazioni.

Per quanto concerne la tipologia di segnalatore, nel 2° trimestre 2019 rispetto allo stesso periodo del 2019, si è riscontrato una sostanziale incremento delle segnalazioni riferibili alla fonte "farmacista" (1497%) passando da n. 37 segnalazioni nel 2019 a n.591 nel 2020 (Tabella 2). Un lieve incremento si registra per le segnalazioni provenienti dai medici (+14%) passando da n. 112 segnalazioni nel 2019 a n.128 nel 2020. Un decremento, invece, si è registrato per le segnalazioni provenienti dalla fonte "paziente/cittadino" passando da 27 a 14 segnalazioni nel 2020 (-48%), e quelle provenienti dalla fonte "altro operatore sanitario" passando da 16 a 5 segnalazioni (-69%, Tabella 2)

Qualifica segnalatore	2019-T2	2020-T2	Δ%
FARMACISTA	37	591	1497%
MEDICO	112	128	14%
PAZIENTE/CITTADINO	27	14	-48%
ALTRO OPERATORE SANITARIO	16	5	-69%
FORZE ARMATE	2	0	-100%
<b>TOTALE</b>	<b>194</b>	<b>738</b>	<b>280%</b>

Tabella 2 -Confronto delle segnalazioni inserite in RNF nel 2° trimestre 2020 vs 2019 per qualifica segnalatore

Da un'analisi dettagliata delle 128 segnalazioni effettuate da medici, per 4 non si può risalire alla qualifica come medico poiché si tratta di segnalazioni inserite direttamente in Eudravigilance e mancano di informazioni dettagliate sul segnalatore. Per le restanti 124 si riscontrano 14 segnalazioni di 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 sono state segnalate da medici specialisti dipendenti

delle strutture sanitarie pubbliche della Regione Puglia (ASL, aziende ospedaliere, IRCCS pubblici). In base al censimento dei questi sanitari all'interno del Sistema Edotto, i medici convenzionati (N=6235), rispetto ai medici specialisti dipendenti delle strutture sanitarie pubbliche (N=7534), evidenziano un tasso di segnalazione di gran lunga inferiore (0.001 vs 0.015) dimostrando la necessità di sensibilizzare ulteriormente questa categoria professionale alla segnalazione di sospette reazioni avverse (Tabella 3).

	MEDICI DIPENDENTI SSN	MEDICI CONVENZIONATI SSN	TOTALE
IV° Trim 2019	116	8	124
	7534	6235	
Tasso per medico	0.015	0.001	

Tabella 1-Numero segnalazioni (ADR/AEFI) inserite in RNF nel 2° trimestre 2020 suddivise per qualifica di Medico segnalatore - fonte RNF.

Dall'analisi delle 591 segnalazioni di possibili reazioni avverse inserite da farmacisti, solamente 3 sono riconducibili a farmacisti delle farmacie di comunità e 588 sono riconducibili a farmacisti delle strutture pubbliche del SSR (Tabella 4). Si evidenzia che, escludendo il contributo dei farmacisti delle ASL/Aziende Ospedaliere/IRCCS a supporto delle attività di farmacovigilanza, 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 loro presenza capillare sul territorio regionale rispetto alle farmacie di struttura SSR (1245 versus 88, Tabella 4) raggiungendo un tasso di segnalazione pari a 0.0024 rispetto al 6.68 dei Farmacisti Territoriali/Ospedalieri/Farmacovigilanza.

	Farmacisti ASL/Ospedalieri/ Farmacovigilanza	Farmacisti di Comunità	TOTALE
<b>IV° Trim 2019</b>	588	3	591
<b>N° Farmacie</b>	88	1245	
<b>Tasso per singola farmacia</b>	6.68	0.0024	

Tabella 4 -Numero segnalazioni (ADR/AEFI) inserite in RNF in Puglia nel 2° trimestre 2020 suddivise per categoria di farmacista segnalatore e tasso di segnalazione per singola farmacia - fonte RNF

Per le sole segnalazioni spontanee analizzate per fonte, escludendo le segnalazioni provenienti da studio che costituiscono la maggioranza (68%, N=504), emerge uno scarso numero di quelle spontanee nella Regione Puglia

(32%, N=234), nonostante si sia registrato un aumento complessivo (+24%) delle segnalazioni spontanee nel 2020 rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente passando da 189 segnalazioni a 234. (Tabella 5).

QUALIFICA SEGNALATORE	2019-T2	2020-T2	Δ%
<b>MEDICO</b>	111	115	<b>4%</b>
<b>FARMACISTA</b>	37	100	<b>170%</b>
<b>PAZIENTE/CITTADINO</b>	27	14	<b>-48%</b>
<b>ALTRO OPERATORE SANITARIO</b>	12	5	<b>-58%</b>
<b>forze armate</b>	2	0	<b>-100%</b>
<b>TOTALE</b>	<b>189</b>	<b>234</b>	<b>24%</b>

Tabella 5- Confronto delle segnalazioni spontanee inserite in RNF nel 2° trimestre 2020 vs 2019 analizzata per qualifica segnalatore.

Tabella 1-Numero segnalazioni (ADR/AEFI) inserite in RNF nel 2° trimestre 2020 suddivise per qualifica di Medico segnalatore - fonte RNF.

Procedendo con un'analisi delle segnalazioni spontanee per 1.000.000 di abitanti in Puglia, rispetto al valore nazionale, come rilevabile dai dati riepilogati in Tabella 6, l'apporto di tutte le categorie di segnalatori in Puglia, fatta eccezione per i farmacisti nel secondo trimestre, rimane inferiore alla media nazionale (tabella 6). Infatti quest'ultima categoria professionale ha registrato 99 segnalazioni per milione di abitanti versus 31 dell'Italia, ovvero un tasso superiore rispetto alla media nazionale di 69 segnalazioni per milione di abitanti.

La categoria dei medici, invece, ha registrato un tasso di 29 segnalazioni spontanee per milione di abitanti in Puglia versus 55 in Italia con uno scostamento di -27 rispetto alla media nazionale. Altro dato non in linea con la media nazionale riguarda il tasso di segnalazioni effettuate direttamente da parte dei pazienti/cittadini (21 segnalazioni/milione di abitanti in Puglia versus 42 in Italia). Il dato maggiormente preoccupante riguarda la fonte "altro operatore sanitario" che si discostano dalla media nazionale di 28 segnalazioni dove il tasso è pari a 5 segnalazioni per milione di abitanti versus 33.

	MEDICO	FARMACISTA	ALTRO OPERATORE SANITARIO	PAZIENTE/CITTADINO
<b>PUGLIA</b>	29	99	5	14
<b>ITALIA</b>	55	31	33	16
<b>Δ</b>	-27	69	-28	-2

Tabella 1- Stima annuale del tasso di segnalazione spontanea per 1.000.000 di abitanti in Puglia (ISTAT riferito al 2019) vs

Alla luce di quanto emerso risulta opportuno implementare ulteriormente programmi divulgativi, formativi ed informativi di sensibilizzazione indirizzati a tutti gli operatori sanitari del SSR.

Le segnalazioni registrate in RNF nel 2° trimestre 2020 sono state inoltre analizzate dal CRFV della Regione Puglia in base alla classe terapeutica di appartenenza del farmaco sospetto (Tabella 7).

base alla classe terapeutica di appartenenza del farmaco sospetto (Tabella 7).

Ogni scheda di segnalazione può riportare di fatto, più farmaci/vaccini 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 (794 farmaci sospetti vs 738 segnalazioni).

ATC	FARMACI SOSPETTI	%
<b>J - Antimicrobici generali per uso sistemico</b>	<b>636</b>	<b>80.1%</b>
<b>L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori</b>	<b>120</b>	<b>15.0%</b>
<b>M - Sistema muscolo-scheletrico</b>	<b>8</b>	<b>1.0%</b>
<b>N - Sistema nervoso</b>	<b>6</b>	<b>0.8%</b>
<b>B - Sangue ed organi emopoietici</b>	<b>6</b>	<b>0.8%</b>
<b>C - Sistema cardiovascolare</b>	<b>5</b>	<b>0.6%</b>
<b>A - Apparato gastrointestinale e metabolismo</b>	<b>4</b>	<b>0.5%</b>
<b>V- Vari</b>	<b>2</b>	<b>0.3%</b>
<b>R - Sistema respiratorio</b>	<b>2</b>	<b>0.3%</b>
<b>G - Sistema genitourinario ed ormoni sessuali</b>	<b>2</b>	<b>0.3%</b>
<b>S-Organi di senso</b>	<b>1</b>	<b>0.1%</b>
<b>D - Dermatologici</b>	<b>1</b>	<b>0.1%</b>
<b>P-Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti</b>	<b>1</b>	<b>0.1%</b>
<b>TOTALE</b>	<b>794</b>	

Tabella 7 -Distribuzione per classe ATC dei farmaci sospetti coinvolti nelle segnalazioni inserite in RNF nel 2°trimestre 2020

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 80.1% (636 segnalazioni). Seguono in ordine decrescente la classe ATC “L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori” con il 15.0% (120 segnalazioni), la classe ATC “M - Sistema muscolo-scheletrico” con il 1.0% (8 segnalazioni), “N - sistema nervoso” con l’0.8% (6 segnalazioni), la classe ATC “B - Sangue ed organi emopoietici” con lo 0.8% (6 segnalazioni), la classe ATC “A - Apparato gastrointestinale e metabolismo” 0.5% (4 segnalazioni) (Tabella 6).

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 quello maggiormente coinvolto nelle segnalazioni di sospette ADR con 569 casi e il 98%(N=545) delle segnalazioni sono riconducibili al progetto di vaccinovigilanza attiva “Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-meningococco B” (Tabella 8).

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
	J01FA-Macrolidi	AZITROMICINA	1
	J01MA-Fluorochinoloni	LEVOFLOXACINA	1
J05-Antivirali per uso sistemico	J05AB-Nucleosidi e nucleotidi escl. inibitori della transcriptasi inversa	ENTECAVIR	1
	J05AF-Inibitori della transcriptasi inversa, nucleosidi	TENOFOVIR	2
	J05AP--antivirali per il trattamento delle infezioni da HCV	ELBASVIR/GRAZOPRE VIR	1
J07- Vaccini	J07AH-Vaccini meningococcici	VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	569
		VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y, CONIUGATO CON TOSSOIDE TETANICO	1
	J07AJ-Vaccini pertossici	VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/TETANO	3
		VACCINO DIFTERITE ADSORBITO/PERTOSSE ADSORBITO/TETANO ADSORBITO	1
	J07AL-Vaccini pneumococcici	VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	7
	J07BC-Vaccini epatitici	VACCINO EPATITE A	1
		VACCINO EPATITE B DA DNA RICOMBINANTE	1
	J07BD-Vaccini morbilloso	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	1
		VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA	2
	J07BH-Vaccini della diarrea da rota virus	VACCINO ROTAVIRUS	33
	J07BM-VACCINO PAPPILLOMAVIRUS	VACCINO PAPPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	2
	J07CA-Vaccini batterici e virali in associazione	VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	5
		VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO	3
<b>TOTALE</b>			<b>636</b>

Tabella 8 -Distribuzione dei farmaci sospetti della classe “J - Antimicrobici generali per uso sistemico” per sottogruppo terapeutico e per principio attivo nel 2° trimestre 2020(fonte dati: RNF – Vigisegn)

Il “Vaccino Rotavirus” è risultato il secondo principio attivo maggiormente segnalato con 33 segnalazioni, precisando che nel 85% (n.28 casi), il vaccino è stato inserito poichè co-somministrato con il vaccino Meningococco B oggetto del sopraccitato progetto; le restanti 5 segnalazioni risultano spontanee e classificate come “non gravi” e solamente una è stata classificata “grave” con esito “risoluzione completa”. Il terzo principio attivo maggiormente coinvolto nelle segnalazioni di sospette ADR; ha riguardato il VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO n.5) sono tutte segnalazioni spontanee e il 60% (N=3) di queste risultano essere “non grave”, le restanti 2 segnalazioni classificate “gravi”, hanno entrambe riportato come esito “risoluzione completa”.

Analizzando la classe ATC “L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori”, i maggiormente segnalati appartengono alle classi “L04AB - Inibitori del TNF $\alpha$ ” e nello specifico, Adalimumab (N=22), Etanercept (N=15), Infliximab (N=10), Golimumab(N=2), hanno contribuito maggiormente con 49 segnalazioni.

Il principio attivo maggiormente coinvolto nelle segnalazioni è stato Adalimumab con 22 segnalazioni di cui solamente 7 classificate come “gravi”. Fra i farmaci/vaccini oggetto di segnalazione di sospetta reazione avversa in Puglia, nel secondo trimestre, al primo posto c’è il Vaccino Meningococco B, con 569 segnalazioni, solo l’ 1.2% (N=7) di queste sono gravi, (Tabella 10) coinvolgendo maggiormente la SOC “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione”, di queste segnalazioni gravi, 7 presentano esito “risoluzione completa” e 1 “miglioramento”. Il secondo principio attivo è stato il “vaccino rotavirus” poichè co-somministrato con vaccino Meningococco B oggetto del sopraccitato progetto “Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-meningococco B”. Il terzo principio attivo con 22 segnalazioni è stato Adalimumab.

I principi farmaci/vaccini maggiormente associati a reazioni avverse gravi, invece, sono stati: Figolimod (100%, N=4), e Dabrafenib (100% N=2), comunque con un numero molto esiguo di sospette reazioni avverse.

PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI	N° GRAVI(%)
VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	569	7(1,2%)
VACCINO ROTAVIRUS	33	1(3%)
ADALIMUMAB	22	7(32%)
ETANERCEPT	15	1(7%)
ALEMTUZUMAB	10	4(40%)
INFLIXIMAB	10	3(30%)
PACLITAXEL	8	1(13%)
VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	7	3(43%)
SARILUMAB	6	3(50%)
VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	5	2(40%)
ALLOPURINOLO	4	1(25%)
FINGOLIMOD	4	4(100%)
ABATACEPT	3	1(33%)
VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO	3	0(0%)
VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/TETANO	3	1(30%)
BOSUTINIB	2	1(50%)
DABRAFENIB	2	2(100%)
GOLIMUMAB	2	1(50%)
GUSELKUMAB	2	1(50%)
MICOFENOLATO MOFETILE	2	0(0%)
NATALIZUMAB	2	1(50%)
PONATINIB	2	1(50%)
TENOFOVIR	2	0(0%)
TRAMETINIB	2	2(100%)
TRASTUZUMAB	2	0(0%)
USTEKINUMAB	2	0(0%)
VACCINO MORBILLI/PAROTITE/ROSOLIA	2	0(0%)
VACCINO PAPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	2	1(50%)

Tabella 10 -I principi attivi con almeno 3 segnalazioni nel 2° trimestre 2020(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 Almagrazia Giannandrea	0805842225	<a href="mailto:areafarmaceutica.aslbari@pec.rupar.puglia.it">areafarmaceutica.aslbari@pec.rupar.puglia.it</a>
BR	ASL BR	Dott.ssa Angelica Sgarangella	0831510339	<a href="mailto:protocollo.asl.brindisi@pec.rupar.puglia.it">protocollo.asl.brindisi@pec.rupar.puglia.it</a> <a href="mailto:areafarmaceutica@asl.brindisi.it">areafarmaceutica@asl.brindisi.it</a> ; <a href="mailto:angelica.sgarangella@aslbrindisi.it">angelica.sgarangella@aslbrindisi.it</a>
BT	ASL BT	Dott.ssa Francesca Vittoria Rizzi	0883483436	<a href="mailto:francesca.rizzi@aslbat.it">francesca.rizzi@aslbat.it</a> ; <a href="mailto:farmacovigilanza@aslbat.it">farmacovigilanza@aslbat.it</a> ; ( <a href="mailto:area.farmaceutica@mailcert.aslbat.it">area.farmaceutica@mailcert.aslbat.it</a> )
FG	ASL FG	Dott. Renato Lombardi	0881884716	<a href="mailto:servizio.farmaceutico@asfkg.it">servizio.farmaceutico@asfkg.it</a> ; <a href="mailto:renato.lombardi@asfkg.it">renato.lombardi@asfkg.it</a>
LE	ASL LE	Dott.ssa Caterina Montinari	0832215795	<a href="mailto:farmaceutico@ausl.le.it">farmaceutico@ausl.le.it</a> ; <a href="mailto:segreteria.farmaceutico@ausl.le.it">segreteria.farmaceutico@ausl.le.it</a> ; <a href="mailto:area.farmaceutica.asl.lecce@pec.rupar.puglia.it">area.farmaceutica.asl.lecce@pec.rupar.puglia.it</a>
TA	ASL TA	Dott.ssa Grazia Cannarile	0997786141	<a href="mailto:fv.asltaranto@libero.it">fv.asltaranto@libero.it</a>
BA	A.O.U. POLICLINICO BARI	Dott.ssa Margherita Padovano	080 5592254	<a href="mailto:margherita.padovano@policlinico.ba.it">margherita.padovano@policlinico.ba.it</a> ; <a href="mailto:farmacovigilanza@policlinico.ba.it">farmacovigilanza@policlinico.ba.it</a> ; <a href="mailto:farmacia.policlinico.bari@pec.rupar.puglia.it">farmacia.policlinico.bari@pec.rupar.puglia.it</a>
BA	ENTE ECCL. OSPEDALE GEN. REG. MIULLI	Dott.ssa Martina Cortelletti	0803054297-	<a href="mailto:m.cortelletti@miulli.it">m.cortelletti@miulli.it</a> ; <a href="mailto:direzionesanitaria.miulli@legalmail.it">direzionesanitaria.miulli@legalmail.it</a>
BA	IRCCS "S. DE BELLIS"	Dott. Pietro Trisolini	0804994187- 630	<a href="mailto:pietro.trisolini@irccsdebellis.it">pietro.trisolini@irccsdebellis.it</a> ; <a href="mailto:dirgenerale.debellis@pec.rupar.puglia.it">dirgenerale.debellis@pec.rupar.puglia.it</a>
BA	I.C.S. MAUGERI	Dott.ssa Maria Ruccia	0807814323	<a href="mailto:maria.ruccia@icsmaugeri.it">maria.ruccia@icsmaugeri.it</a> ; <a href="mailto:ufficio.personale@pec.fsm.it">ufficio.personale@pec.fsm.it</a>
BA	IRCCS ONCOLOGICO "GIOVANNI PAOLO II"	Dott.ssa Concetta Calabrò	0805555178	<a href="mailto:concetta.calabro@oncologico.bari.it">concetta.calabro@oncologico.bari.it</a> ; <a href="mailto:direzione.generale@pec.oncologico.bari.it">direzione.generale@pec.oncologico.bari.it</a>
BR	IRCCS MEDEA	Dott. Antonio Trabacca	0831349643	<a href="mailto:antonio.trabacca@os.inf.it">antonio.trabacca@os.inf.it</a> ; <a href="mailto:ostuni@pec.lanostrafamiglia.it">ostuni@pec.lanostrafamiglia.it</a>
FG	A.O. OSPEDALI RIUNITI FOGGIA	Dott.ssa Rosanna Stea	3337504269	<a href="mailto:farmacovigilanza.ospriunitifg@pec.rupar.puglia.it">farmacovigilanza.ospriunitifg@pec.rupar.puglia.it</a> ; <a href="mailto:farmacovigilanza.ospriunitifg@pec.rupar.puglia.it">farmacovigilanza.ospriunitifg@pec.rupar.puglia.it</a>
FG	IRCCS CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA	Dott.ssa Anna Massetani	0882410210-408	<a href="mailto:a.massetani@operapadrepio.it">a.massetani@operapadrepio.it</a>
LE	PIA FOND. DI CULTO E RELIGIONE "G. PANICO"	Dott.ssa Antonietta Giuseppa Ferraro	0833773600 /3111	<a href="mailto:serv.farmacia@cert.piafondazionepanico.it">serv.farmacia@cert.piafondazionepanico.it</a> ; <a href="mailto:serv.farmacia@cert.piafondazionepanico.it">serv.farmacia@cert.piafondazionepanico.it</a> ; <a href="mailto:dir.farmacia@piafondazionepanico.it">dir.farmacia@piafondazionepanico.it</a>

## 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.ssa Roberta Lupoli tel. 0883 483514

Dott.ssa Stella Saponaro tel. 080 5406742

### SEDE OPERATIVA

Dott. Gianluca Grimaldi tel. 0883 483516

Dott.ssa Anna Stella Lonigro tel. 0883 483515

e-mail: [farmacovigilanza@regione.puglia.it](mailto:farmacovigilanza@regione.puglia.it)

