

**INTERVISTA al
Responsabile
Centro Regionale
Farmacovigilanza
Veneto**

▣ pag 8

**Sospette ADRs
registrate nel
1° Trimestre 2019
REPORT
Rete Bergamasca**

▣ pag 10



**FARMACI & ESTATE
I Consigli di AIFA**



www.aifa.gov.it

Sistema Socio Sanitario



**Regione
Lombardia**

ATS Bergamo

ASST Bergamo Est / Bergamo Ovest /
Papa Giovanni XXIII

HUMANITAS
GAVAZZENI

HUMANITAS
CASTELLI



**POLICLINICO
SAN PIETRO**



**POLICLINICO
SAN MARCO**



CASA DI CURA BEATO PALAZZOLO
BERGAMO

HABILITA



CASA DI CURA
SAN FRANCESCO

FERB

Bollettino di Farmacovigilanza della Rete Bergamasca

■ Editore:

Agenzia di Tutela della Salute di Bergamo
24121 Bergamo - via Galliccioli, 4

■ Coordinamento Editoriale:

Ufficio Relazioni con il Pubblico e Comunicazione Istituzionale
ATS Bergamo - ufficio.comunicazione@ats-bg.it

■ Coordinamento di Redazione:

Luciana Gandolfi - Samanta Sonzogni

Valeria Vacca - Claudia Berneri

Servizio Farmaceutico Territoriale

ATS Bergamo - fv@ats-bg.it

■ Progetto grafico e impaginazione:

Ufficio Relazioni con il Pubblico e Comunicazione Istituzionale
ATS Bergamo - ufficio.comunicazione@ats-bg.it

■ Stampa:

Agenzia di Tutela della Salute di Bergamo
24121 Bergamo - via Galliccioli, 4

■ Tiratura:

500 copie stampate su carta FSC proveniente da foreste gestite in conformità ai rigorosi standard ambientali, economici e sociali definiti dal Forest Stewardship Council

Comitato Scientifico

Callisto Marco BRAVI

Direttore Sanitario ASST Bergamo Ovest

Mario CAVALLAZZI

Farmacista IOB

Massimo CASTOLDI

Direttore Sanitario Humanitas Gavazzeni Bergamo

Roberto COSENTINA

Direttore Sanitario ASST Bergamo Est

Davide FERRANTE

Responsabile Farmacovigilanza ASST Bergamo Est

Marco GAMBERA

Direttore Servizio Farmaceutico Territoriale ATS Bergamo

Luciana GANDOLFI

Responsabile Farmacovigilanza ATS Bergamo

Roberta GIANFERRO

Direttore Sanitario Casa di Cura San Francesco

Alberto IMBERTI

Direttore Sanitario Casa di Cura Beato Palazzolo, Bergamo

Monia M.B. LORINI

Responsabile Farmacovigilanza ASST Papa Giovanni XXIII

Emanuela OGGIONNI

Responsabile Farmacovigilanza ASST Bergamo Ovest

Fabio PEZZOLI

Direttore Sanitario ASST Papa Giovanni XXIII

Bruna REA

Direttore Medico di Presidio Humanitas Castelli

Cinzia SCOLARI

Referente Farmacovigilanza ASST Bergamo Ovest

Laura SPOLDI

Farmacista ASST Papa Giovanni XXIII

Giovanni TAVEGGIA

Direttore Sanitario Habilita

Carlo Alberto TERSALVI

Direttore Sanitario ATS Bergamo

Michele TUMIATI

Direttore Medico FERB

EDITORIALE

- 3 I vaccini funzionano
a cura della Dott.ssa Alessandra Cattaneo

DAL TERRITORIO

- 5 La contraffazione dei farmaci: come difendersi
Per saperne di più
- 10 Sospette ADRs registrate nel 1° Trimestre 2019
Report Rete Bergamasca

DOMANDE&RISPOSTE

- 8 Intervista al Responsabile Centro Regionale
Farmacovigilanza Veneto
a cura della Dott.ssa Claudia Berneri

CASE REPORT

- 13 Polmonite interstiziale da Osimertinib
ASST Papa Giovanni XXIII

APPROFONDIMENTI

- 7 Farmaci & Estate
a cura di AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco

TOOL

- 15 Scheda Unica di Segnalazione di Sospetta Reazione
Avversa (ADR) a farmaci o vaccini
Per Operatori Sanitari

ANNO VIII
Ed. APR-MAG-GIU 2019
Trimestrale gratuito
d'informazione
di Farmacovigilanza



Tutti i diritti riservati. Distribuito con Licenza Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate



4.0 Internazionale. Based on a work at www.ats-bg.it.

Permessi ulteriori rispetto alle finalità della presente licenza possono essere disponibili presso urp@ats-bg.it.

prossimo numero: ottobre 2019

ats-bg.it



IL NOSTRO ESPERTO



Dott.ssa **Alessandra CATTANEO**
Farmacista Case di Cura San Francesco
e Beato Luigi Palazzolo, Bergamo

Il diritto primario e assoluto alla salute è sancito costituzionalmente, ne deriva che è sancito anche il corrispettivo diritto alla non salute, riconoscendo e garantendo i diritti inviolabili dell'uomo e l'inviolabilità della libertà personale. La scelta libera, ragionata e consapevole di non godere del bene-salute va rispettata, anche se determina pericolo di vita.

Unica eccezione all'esercizio di questo diritto, alla non salute, sono i trattamenti sanitari con il fine di preservare l'interesse della collettività, in questo caso il soggetto non ha più il diritto bensì il dovere alla salute. Di fatto, lo scopo prioritario delle vaccinazioni è quello di debellare le malattie (un impegno sociale) oltre che di proteggere il singolo individuo.

Si leggono "slogan" di atteggiamenti antivaccinali che ostentano frasi come "la libertà di scegliere a favore o contro l'obbligatorietà vaccinale", questo probabilmente porta a una visione semplicistica della questione, quando in realtà nasconde temi complessi e non evidenzia il ruolo fondamentale legato all'informazione. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha recentemente elaborato e presentato un documento che sinteticamente riporta le principali minacce attuali per la salute della popolazione mondiale.

Le 10 Minacce alla Salute Globale:

- 1. Inquinamento dell'Aria e Cambiamento Climatico
- 2. Patologie non trasmissibili
- 3. Pandemia Influenzale
- 4. Contesti di Fragilità e Vulnerabilità
- 5. Antimicrobico-Resistenza
- 6. Ebola ed altri patogeni
- 7. Fragilità dei sistemi di Assistenza Sanitaria di Base
- 8. "Esitazione Vaccinale"
- 9. Dengue
- 10. HIV

L'esitazione vaccinale, ossia la riluttanza o il rifiuto a vaccinarsi nonostante la disponibilità di vaccini, minaccia di cancellare i progressi fatti per la lotta alle malattie prevenibili dai vaccini.

Negli ultimi decenni, i vaccini sono divenuti le vittime del loro successo: la scomparsa o la sostanziale riduzione di molte patologie a seguito delle vaccinazioni ha determinato la perdita della percezione, da parte di molti, dei benefici

I Vaccini funzionano!

determinati dalle campagne vaccinali essendo oggi in molti a non avere mai visto le tremende conseguenze di un'infezione vaiolosa, difterica, poliomielitica.

Il morbillo, per esempio, ha visto un incremento del 30% dei casi a livello globale. Le ragioni di questo aumento sono complesse e non tutti i casi sono dovuti ad esitazione vaccinale. In ogni caso, alcuni Paesi che erano vicini ad eliminare determinate patologie, hanno invece assistito a una loro recrudescenza.

Perché si vanta il diritto di scegliere di non vaccinare? Forse per paura? I vaccini non sono sicuri? Assolutamente. Non è possibile definire un vaccino sicuro, come del resto non si può definire sicuro qualsiasi altro medicinale.

Quando viene commercializzato un nuovo farmaco, si ricerca un beneficio ben preciso. Per raggiungere questo obiettivo attraverso la sperimentazione clinica (Fase III), si espone il paziente a un potenziale danno (effetti collaterali). Ciò significa che viene rilasciata l'autorizzazione al commercio quando i benefici attesi superano i possibili danni. Solo allora si può affermare che il farmaco possiede "un rapporto beneficio/rischio favorevole" e, di conseguenza, che la terapia è sicura, quando i benefici sono superiori ai rischi (Fase IV).

Tutte le autorità regolatorie aggiornano periodicamente i loro requisiti di sicurezza. In Europa, nel 2012 sono state introdotte nuove norme di farmacovigilanza che hanno migliorato le basi legali per gli studi di sicurezza e di efficacia dopo la commercializzazione, la trasparenza e l'accesso alle informazioni.

Un esempio, tra molti, è la "Guida alla valutazione delle reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione", elaborata da un gruppo di lavoro sulla Vaccinovigilanza, con l'obiettivo di fornire uno strumento per la valutazione delle reazioni avverse, consultabile sul sito dell'AIFA al link:

<https://bit.ly/2rA2wTR>

Da questo documento si evince come gli eventi gravi da vaccini sono molto rari e qualsiasi danno grave o decesso causato dai vaccini riguarda un caso su moltissimi vaccinati. Lo stesso allarme, lanciato dallo studio di Wakefield del 1998 pubblicato sul *Lancet*, di una possibile associazione tra il vaccino contro morbillo-parotite-rosolia (MPR) e autismo, in seguito a una revisione degli studi clinici ed epidemiologici, ha portato a concludere che le evidenze disponibili re-

continua a pag. 4

spingono l'ipotesi di una relazione. D'altra parte la convinzione che sia meglio essere immunizzati dalla malattia, piuttosto che dal vaccino, espone a un rischio maggiore la collettività e l'individuo. I vaccini interagiscono con il sistema immunitario in modo da produrre una risposta immune simile a quella evocata dalle infezioni naturali, ma non determinano la malattia. Il prezzo pagato per acquisire l'immunità attraverso l'infezione naturale da virus dell'epatite B può portare a manifestare un cancro al fegato. Per quanto concerne la tossicità degli adiuvanti, come l'idrossido di Alluminio presente nei vaccini per amplificare la risposta immunitaria, essa è conosciuta a partire dagli anni '70. Una consistente letteratura scientifica ha messo in relazione questo elemento con alcune patologie come encefalopatie, demenza, anemia microcitica in soggetti affetti da insufficienza renale. L'alluminio è un metallo abbondantemente presente in natura, lo ingeriamo ogni giorno con il cibo e con l'acqua e lo respiriamo costantemente. I normali livelli di alluminio presenti nell'acqua naturale variano da poche decine a centinaia di microgrammi per litro. La quantità presente nel vaccino esavalente è di 0,82 mg come idrossido per dose, e non tutti i

vaccini contengono alluminio. Nella peggiore delle ipotesi la quantità di alluminio che entra nel corpo di un bambino è leggermente maggiore di quella iniettata tramite i vaccini, tuttavia, sono in corso alcuni studi clinici che propongono vaccini con un adiuvante a base di citochine, in particolare IL-2 umana ricombinante associata a idrossido di alluminio.

Probabilmente dovremmo interrogarci sul motivo per cui alcuni farmaci in commercio consentono negli adulti la somministrazione per via orale di idrossido di alluminio (400 mg per 2 cpr x 4 volte al giorno) fino a circa 3,200 grammi al giorno, benché sia scarsamente assorbito dal tratto gastrointestinale, se anche una minima quantità si dovesse accumulare negli anni, anche in pazienti con una normale funzionalità renale, sarebbe doveroso non somministrarlo a tutti i potenziali genitori. In conclusione, la vaccinazione è palesemente uno dei mezzi con il miglior rapporto costo/efficacia per la prevenzione delle patologie; attualmente le campagne vaccinali portano a prevenire 2-3 milioni di morti ogni anno ed un ulteriore milione e mezzo di morti potrebbe essere evitato se la copertura vaccinale globale fosse migliorata.

In rete si trova facilmente un documento esaustivo di approfondimento: "Vaccinazioni pediatriche: le domande difficili - Secondo aggiornamento, giugno 2017", utile nel confrontare i rischi e i benefici delle vaccinazioni, disponibile al link: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/pdf/LeDomandeDifficili.pdf>

L'attenzione non andrebbe focalizzata su discussioni sterili, ma sulla speranza di ottenere un giorno un vaccino, attualmente in fase sperimentale, contro quei virus dall'elevata capacità di mutare, caratteristica questa che ne rende difficile lo sviluppo, in quanto consente di eludere facilmente le difese dell'organismo. □

—Alessandra Cattaneo

A SINISTRA:

Amount of aluminum associated with different antigens in DTPa-Hep B-IPV/Hib2019. Fonte: Documentazione inviata da Medical Information GlaxoSmithKline.

Antigen	Al(OH) ₃	AlPO ₄
Diphtheria Toxoid	0.5 mg ⁽¹⁾	
Tetanus Toxoid		
<i>Bordetella Pertussis</i> Antigens :		
Pertussis Toxoid		
Filamentous Haemagglutinin		
Pertactin		
<i>Haemophilus Influenzae</i> Type b Polysaccharide (Polyribosylribitol Phosphate)		0.32 mg ⁽¹⁾
Hepatitis B Surface Antigen		
Total Al ³⁺	0.5 mg ⁽¹⁾	0.32 mg ⁽¹⁾

Dal 24 al 30 aprile si è celebrato in tutto il mondo la Settimana mondiale delle vaccinazioni promossa dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) e, a livello europeo, dal Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC). Il claim quest'anno è:

"Protected Together: Vaccines Work" e celebra i Vaccine Heroes della vita reale, dai genitori, ai membri della comunità, agli operatori sanitari, ai ricercatori, che contribuiscono, ognuno per il proprio ruolo, a proteggere la salute di tutti con i vaccini".

Fonte: <http://www.salute.gov.it>



SETTIMANA MONDIALE DELL'IMMUNIZZAZIONE
WORLD IMMUNIZATION WEEK

PROTECTED TOGETHER

#VACCINESWORK



I NOSTRI ESPERTI

Dott. **Davide FERRANTE**
Farmacista Responsabile
Farmacovigilanza, ASST Bergamo Est

Dott.ssa **Vanessa MARTINELLI**
Farmacista Borsista
ASST Bergamo Est

Dott.ssa **Alessandra SECOMANDI**
Farmacista Borsista
ASST Bergamo Est

PER SAPERNE DI PIÙ

La contraffazione dei farmaci: come difendersi

—Testo di *Davide Ferrante, Vanessa Martinelli e Alessandra Secomandi*

È definito come contraffatto qualunque medicinale che comporti una falsa rappresentazione circa la sua identità (imballaggio, etichettatura, denominazione, composizione), origine (fabbricante, paese di fabbricazione, paese di origine, titolare AIC) e/o tracciabilità (storia, registri, documenti relativi ai canali di distribuzione utilizzati).

La contraffazione dei farmaci rappresenta oggi un fenomeno sempre più preoccupante per la salute pubblica; secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), un farmaco su 10 nei paesi a basso e medio reddito è al di sotto dello standard di produzione o falsificato.

Per questo motivo, nel 2013 l'OMS ha istituito il "Global Surveillance and Monitoring System" (GSMS), un sistema di monitoraggio globale volontario per farmaci scadenti e contraffatti grazie al quale sono stati fino ad ora segnalati 1500 casi di prodotti non conformi o falsificati.

I farmaci contraffatti possono essere distinti in almeno quattro categorie differenti, con crescente pericolosità potenziale:

- **i falsi perfetti**, che rappresentano l'esatta imitazione degli originali (stesso principio attivo e relativa quantità e medesimo confezionamento) ma vengono immessi sul mercato da un soggetto diverso dall'importatore/rivenditore/distributore autorizzato;

- **i falsi imperfetti**, che presentano la stessa confezione della specialità medicinale originale ma sono privi di efficacia terapeutica a causa del loro ridotto contenuto di principio attivo;

- **i falsi solo apparenza**, che non contengono alcuna sostanza attiva;

- **i falsi criminali**, che contengono ingredienti attivi diversi da quelli dichiarati.

Il fenomeno della contraffazione farmaceutica, sebbene con caratteristiche diverse, coinvolge Paesi in via di sviluppo e Paesi industrializzati. Nei Paesi in via di sviluppo, caratterizzati da una regolamentazione e da un livello di controllo inadeguati, il fenomeno riguarda soprattutto i medicinali salvavita quali antibatterici, antimalarici, antitubercolari, antiretrovirali.

Il 28 marzo 2019, l'OMS ha diramato un avviso relativo a vaccini falsificati di tipo Mencevax ACWY contro la meningite disponibili in Nigeria, dove è in corso una campagna di vaccinazione contro la meningite A, destinata ai bambini da 1 a 7 anni. Nel comunicato, l'OMS chiarisce che sono in corso le analisi di laboratorio per determinare il reale contenuto di questi vaccini contraffatti ed esorta a segnalare qualunque reazione sospetta attribuibile a questi prodotti. Nei Paesi industrializzati, contraddistinti invece da una regolamentazione consolidata del settore, la contraffazione farmaceutica presenta un'incidenza molto minore e riguarda soprattutto anabolizzanti, ansiolitici e farmaci per l'impotenza maschile. In questi Paesi esiste però il rischio di una sottostima del problema: i farmaci contraffatti risultano infatti praticamente indistinguibili visivamente dai prodotti legali e solo l'analisi chimica può determinarne il reale contenuto. Di particolare rilievo risulta il ritrovamento, avvenuto da Novembre 2018 in Europa, di compresse contraf-



A SINISTRA:
Mencevax ACWY
falsificato N° lotto
AMEUA108BA,
scadenza 02-2021.

A DESTRA:
Fotografia di
Mencevax ACWY
falsificato N° di lotto
AMEUA105BA,
scadenza 07-2021.



fatte di Xanax da 2 mg contenenti l'antiparkinsoniano ed antivirale Amantadina in combinazione con gli antistaminici Ciproptadina e Prometazina o in combinazione con nuove benzodiazepine. L'assunzione di queste compresse può comportare un possibile rischio di intossicazione con gravi effetti psicologici e comportamentali quali allucinazioni, delirio e psicosi, che possono essere ulteriormente aggravati dalle altre sostanze attive presenti. Altro esempio riguardante l'Europa è "Il caso Herceptin", denominato dai N.A.S. (Nuclei Antisofisticazioni e Sanità dell'Arma) "Operation Volcano", che nel 2015 ha visto il medicinale antineoplastico Herceptin (Trastuzumab) inserito in una distribuzione parallela in Germania, utilizzando confezioni di farmaco rubate dagli ospedali italiani. Come per i medicinali, anche la contraffazione dei dispositivi medici ha assunto negli ultimi anni una dimensione preoccupante, rappresentando una grave minaccia per la salute pubblica. Di recentissima diffusione (22 Maggio 2019), è una nota del Ministero della Salute che informa che sul mercato italiano sarebbe disponibile il prodotto Regenyal Idea Body, un filler riassorbibile a base di acido ialuronico che, seppur molto simile nella confezione al prodotto regolarmente immesso in commercio, non è prodotto da Regenyal Laboratories e pertanto risulta falsificato. Tra le misure di prevenzione e contrasto alla diffusione di farmaci falsificati adottate a livello europeo, rientra il progetto "Tracciabilità del farmaco" che, tramite l'istituzione di una banca dati centrale, permette il monitoraggio del percorso di ogni singola confezione di farmaco, dalla produzione fino allo smaltimento. Tale sistema si basa sul cosiddetto "bollino a lettura ottica": oltre al codice AIC ed alla numerazione progressiva univoca già presenti sulle attuali fustelle, sarà presente un terzo codice (datamatrix) che riassume le informazioni presenti negli altri due. Tramite un apposito lettore ottico, questi "nuovi" codici vengono rilevati ad ogni passaggio della catena distributiva (azienda, grossista, distributore, eccetera) e la loro posizione comunicata alla Banca Dati centrale. Il progetto "Tracciabilità del farmaco" presenta dunque una duplice finalità: da un lato si configura come un mezzo per favorire l'appropriatezza delle prescrizioni e monitorare i consumi dei medicinali, dall'altro si propone di essere un efficace strumento per contrastare frodi e traffici illegali e per identificare con maggiore facilità eventuali confezioni di medicinali contraffatti. Tutto ciò purtroppo risulta più complicato nel mare magnum di internet, in cui prezzi più bassi e maggiore facilità nell'acquisto spingono i cittadini ad acquistare medicinali, integratori e cosmetici online. Ma dietro a un'apparente convenienza, troppo spesso si nascondono farmaci contraffatti, potenzialmente anche molto pericolosi. A tal proposito il Ministero della Salute ha messo a disposizione dei consumatori un elenco delle farmacie e degli esercizi commerciali autorizzati alla vendita on line di medicinali senza obbligo di prescrizione, mediante i servizi della società dell'informazione e l'indirizzo dei loro siti web. Collegandosi al link <http://www.salute.gov.it/LogoCommercioElettronico/CercaSitoEComm> è possibile verificare la denominazione e l'indirizzo fisico da cui il rivenditore effettua l'at-



Sole, caldo, viaggi. Tre buoni motivi per prestare più attenzione a come usiamo e conserviamo i farmaci per non ridurne l'efficacia, la qualità e la sicurezza. Da AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco - ecco 8 semplici ma fondamentali consigli sull'uso dei tuoi farmaci durante l'estate.

CONSERVA I FARMACI IN LUOGHI ASCIUTTI E FRESCI.

- Se la temperatura non è specificata sul foglietto illustrativo, ricorda di tenere i medicinali in luogo fresco e asciutto, a una temperatura inferiore ai 25°. Esporli a temperature superiori per più di 2 giorni, ne anticiperebbe la scadenza.



VERIFICA SEMPRE LA GIUSTA TEMPERATURA SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO.

- Se la temperatura di conservazione è specificamente indicata, non rispettarla potrebbe rendere i farmaci dannosi. Questo vale soprattutto per antibiotici, insulina, analgesici, adrenergici e sedativi.
- Ricorda che i farmaci a base di insulina vanno conservati in frigorifero. Una volta aperti possono essere conservati a temperatura ambiente, mentre congelarli potrebbe causare una perdita di efficacia.

- Conserva in ambienti freschi e a temperatura costante i farmaci per la tiroide, i contraccettivi e altri medicinali che contengono ormoni, perché sono particolarmente sensibili alle variazioni termiche.



A SINISTRA: Fotografia del dispositivo REGENYAL IDEA BODY contraffatto

A DESTRA: Campagna AIFA Farmaci&Estate www.aifa.gov.it

tività di commercio online, nonché le informazioni relative al soggetto giuridico e il sito web. Pertanto si invitano i cittadini e gli Operatori Sanitari a segnalare, oltre alle reazioni avverse vere e proprie, anche tutti i casi di mancanza di efficacia e/o difetti di qualità che potrebbero essere derivanti da manomissione e/o contraffazione del farmaco stesso. □

Bibliografia

- Articolo 1 Direttiva 2011/62/UE
- World Health Organization. A study on the public health and socioeconomic impact of substandard and falsified medical products. WHO/EMP/RHT/2017.02
- World Health Organization. Global Surveillance and Monitoring System for substandard and falsified medical products. Reports and executive summary. WHO/EMP/RHT/2017.01
- World Health Organization. Medical Product Alert N° 5/2019. Falsified meningitis vaccines circulating in Niger. Ref. EMP/SAV/Alert N° 5.2019
- Ministero della Salute DGPRES 0015251-P-23/05/2019
- AIFA. Operation Volcano: The Herceptin Case <http://www.aifa.gov.it/content/operation-volcano-herceptin-case>
- Regenyal Laboratories Urgent Field Safety Notice. FSCA_01/2019 del 11/03/2019
- Ministero della Salute.
- Tracciabilità del Farmaco <http://www.salute.gov.it/portale/tracciabilita/homeTracciabilita.jsp>
- Tracciabilità del farmaco (DM 15 luglio 2004 e s.m.) "Linee guida per la predisposizione e la trasmissione dei file alla banca dati centrale" Aprile 2019

FARMACI & ESTATE

I Consigli di AIFA






www.aifa.gov.it

<https://youtu.be/GPXDT24xuFc>

Anche alterazioni di farmaci come la nitroglicerina, gli antiepilettici, gli anticoagulanti, l'insulina, gli antibiotici o l'aspirina possono essere rischiose. Una crema a base di idrocortisone, per effetto del calore, potrebbe separarsi nei suoi componenti e perdere di efficacia.

ALCUNI FARMACI POSSONO INDURRE REAZIONI CON L'ESPOSIZIONE AL SOLE. VERIFICA E PROTEGGITI.

• Dopo l'esposizione al sole alcuni farmaci possono causare reazioni da fotosensibilizzazione con manifestazioni cutanee come dermatiti, eczemi etc. Evita in questo caso l'esposizione tra le 11 e le 16, utilizza la protezione solare e per i medicinali in forma di gel o crema verifica sempre la compatibilità con l'esposizione al sole. Evita di utilizzare intorno agli occhi prodotti che potrebbero entrare in contatto con la superficie oculare.

• Controlla attentamente le istruzioni in caso di assunzione di antibiotici (tetracicline, chinolonici), sulfamidici, contraccettivi orali (pillola), antinfiammatori non steroidei (FANS), prometazina (antistaminico).

• Evita l'esposizione al sole, compreso il solarium, dopo l'applicazione di creme, gel, soluzioni, spray e cerotti a base di ketoprofene (fino a due settimane dopo il trattamento) o creme a base di prometazina, spesso utilizzate per le punture di insetti o allergie cutanee. In caso, lava accuratamente la zona interessata.

USA I FARMACI IN FORMULAZIONI SOLIDE, SI MANTENGONO MEGLIO QUANDO FA CALDO.

• D'estate, se possibile, utilizza i farmaci in formulazioni solide, sono infatti meno sensibili alle alte temperature rispetto alle formulazioni liquide.

• Ogni volta che ti sembra che il farmaco abbia un aspetto diverso dal solito o presenti dei difetti nel colore o nell'odore, non assumerlo senza prima aver consultato il tuo medico o il tuo farmacista.

PORTA I FARMACI CON TE NELLE LORO CONFEZIONI ORIGINALI.

• Quando viaggi potrebbe sembrarti naturale mettere farmaci diversi nello stesso contenitore, per risparmiare spazio e averli tutti insieme. Attenzione! Questo potrebbe crearti difficoltà a riconoscere date di scadenza, tipologie, avvertenze e dosaggi dei diversi farmaci.

NON ESPORRE I FARMACI AL SOLE E AL CALORE, IN VIAGGIO USA CONTENITORI TERMICI.

• Evita sempre di esporre i farmaci al sole. In viaggio, utilizza un contenitore termico in particolare per i farmaci spray e per quelli a base di insulina.

• Se affronti un lungo viaggio in auto, tieni i farmaci nell'abitacolo. Infatti, grazie all'areazione o all'uso dell'aria condizionata, l'abitacolo risulta più fresco del bagagliaio.

SE VIAGGI IN AEREO E USI FARMACI SALVAVITA, PORTALI NEL BAGAGLIO A MANO CON LE PRESCRIZIONI.

• Se viaggi in aereo porta con te per precauzione i farmaci nel bagaglio a mano. Se sei in terapia con farmaci salvavita porta con te le prescrizioni mediche, anche perché potrebbero essere richieste nelle fasi di controllo di sicurezza in aeroporto.

• Ricorda che i liquidi di volume non superiore a 100 ml possono essere trasportati nel bagaglio a mano e devono essere riposti in una busta trasparente e richiudibile. Per i medicinali solidi, come compresse o capsule, non ci sono restrizioni.

TIENI SOTTO CONTROLLO LA PRESSIONE.

• Il caldo può provocare l'abbassamento della pressione arteriosa anche in soggetti ipertesi, pertanto la terapia dell'ipertensione arteriosa e di altre malattie cardiovascolari potrebbe richiedere in estate un adattamento da parte del tuo medico. Ricorda che le terapie in corso non vanno mai sospese autonomamente e che in estate è opportuno effettuare controlli più assidui della pressione arteriosa.



RISPONDE
L'ESPERTO



Prof. **Ugo MORETTI**
Responsabile Centro Regionale
di Farmacovigilanza Veneto

Ugo Moretti si occupa di farmacoepidemiologia e farmacovigilanza con particolare riferimento alle reazioni avverse da farmaci e vaccini. È Responsabile dei Centri Regionali di Farmacovigilanza della Regione Veneto e della Provincia Autonoma di Bolzano. Dal 2016 è componente del Segretariato di Supporto e Coordinamento dell'Ufficio di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Collabora e coordina con l'AIFA l'attività di selezione ed analisi dei dati della segnalazione spontanea (signal detection) in Italia ed è referente nel tema delle terminologie mediche, in particolare per il dizionario MedDRA. È responsabile di un progetto di ricerca con l'AIFA per l'analisi dei dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza via web. È inoltre esperto nelle tecniche per l'analisi della relazione tra trattamento farmacologico ed evento avverso (causality assessment). Coordina/partecipa a diversi progetti nazionali ed europei nel campo della farmacovigilanza."

— Fonte: Dipartimento di Diagnostica e Sanità pubblica - Università di Verona

In qualità di Responsabile del Centro Regionale di Farmacovigilanza Veneto, ci può raccontare brevemente quali sono le attività svolte e i risultati ottenuti?

RIn Veneto operiamo come Centro Regionale già dai primi anni 90, mentre i Centri Regionali entrano formalmente nella rete italiana solo dal 2007. Attualmente le attività dei Centri sono descritte in dettaglio dalla Procedura Operativa per i Centri Regionali pubblicata da AIFA sul suo sito al link: <https://bit.ly/2Zn4FUr>

Le attività includono tre grandi aree:

- supporto ai Responsabili locali di Farmacovigilanza nell'inserimento delle schede in rete e nell'informazione di ritorno ai segnalatori;
 - validazione e supervisione del sistema a livello regionale;
 - causality assessment sulle singole segnalazioni e periodica analisi dei segnali in collaborazione con AIFA.
- I Centri propongono e/o supportano anche i progetti di farmacovigilanza attiva e fanno attività di informazione sulla farmacovigilanza. L'Università di Verona, che è

sede del Centro Regionale del Veneto, collabora poi direttamente con AIFA nello sviluppo di sistemi di analisi dei dati e di raccolta delle segnalazioni via web. Svolgiamo anche attività di Centro Regionale per conto della Provincia Autonoma di Bolzano. Infine il Veneto si caratterizza da molto tempo per l'attenzione particolare alle reazioni avverse da vaccino. Collaboriamo strettamente, praticamente da sempre, con il centro per la prevenzione, la valutazione e la sorveglianza delle reazioni avverse a vaccini denominato Canale Verde, che svolge anche attività di consulenza vaccinale su bambini che abbiano avuto problemi con le vaccinazioni (vedi i rapporti periodici pubblicati al link <https://www.aovr.veneto.it/area-scientifica/vaccinazioni/canale-verde>).

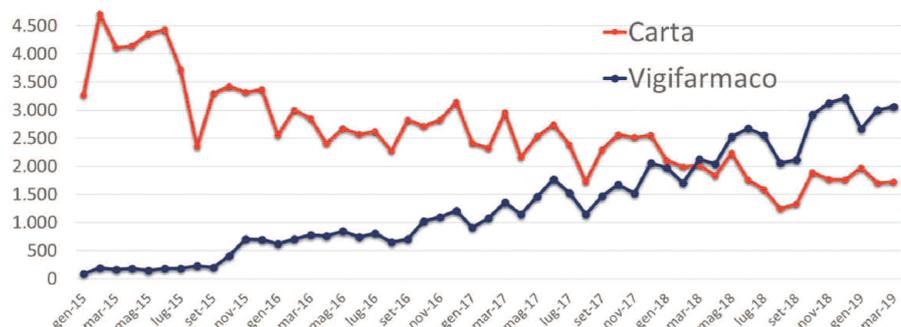
La segnalazione on line con Vigifarmaco ha contribuito a incrementare il numero delle segnalazioni in Italia?

RIn Italia le segnalazioni sono fortemente influenzate dalla presenza dei progetti di farmacovigilanza attiva. In questo contesto Vigifarmaco (che è stato sviluppato come dicevo prima da noi) ha contribuito soprattutto a ridurre il carico di lavoro nella gestione delle segnalazioni e ha favorito il trasferimento delle informazioni da piattaforme diverse. Ad esempio in Veneto esiste un trasferimento automatizzato delle segnalazioni da vaccini dall'anagrafe regionale delle vaccinazioni (SiaVR) a Vigifarmaco. Molte segnalazioni si sono nel tempo trasferite dalla carta al digitale, come si può vedere dal grafico qui sotto. Resta ancora molto da fare invece nell'utilizzo dei sistemi mobili, Vigifarmaco infatti non è adatta per l'uso da uno smartphone.

Quali sono, secondo Lei, le potenzialità e le criticità dei Social Media nelle attività di farmacovigilanza in Italia e in Europa?

RL'argomento è complicato ed è difficile rispondere in poche parole. Cerco di condensare i punti principali:

- la definizione di social media è molto vaga anche perchè la tecnologia in questo campo cambia molto rapidamente, modificando gli



strumento tecnologici con cui interagiamo con i media. Ad esempio le “storie”, contenuti social molto più multimediali che si trovano sui social a scadenza (di solito 24 ore) stanno sostituendo i classici feed;

- oltre il 50% della popolazione usa abitualmente i social, in larga parte utilizzando sistemi mobili;

- i social possono essere uno strumento sia per la segnalazione sia come fonte di dati per la rilevazione dei segnali in farmacovigilanza;

- per la segnalazione il lavoro da fare è ancora molto. Parecchi siti web per la segnalazione non sono usabili dai cellulari, le app hanno avuto scarso successo;

- le analisi dirette dei dati nei social sono tecnicamente possibili, ma i lavori pubblicati finora mostrano al momento un'utilità limitata dei social nell'identificare i problemi. Può essere invece molto utile usare i social per valutare la rilevanza di un problema nell'uso reale dei farmaci, soprattutto

per quelle situazioni che sono difficilmente segnalate (abuso, misuso, ecc.).

I Progetti di Farmacovigilanza sono secondo Lei sufficienti a portare un reale e costante incremento nel numero di segnalazioni spontanee di reazioni avverse da farmaco?

R Come detto prima i progetti di farmacovigilanza hanno certamente contribuito ad aumentare fortemente il numero delle segnalazioni spontanee. Non va dimenticato però che la farmacovigilanza richiede un approccio integrato di differenti metodologie e che

la segnalazione spontanea ha limiti ben precisi: è il metodo migliore per sollevare i problemi, ma quasi mai riesce a dare risposte certe. È quindi importante investire anche in altri sistemi (registri, analisi su database amministrativi, ecc.). □



DOMANDA L'ESPERTO

Dott.ssa **Claudia BERNERI**
Farmacista Monitor Progetto MEAP,
SFT ATS Bergamo

Approfondimenti

- **PROGETTO MEAP INTERAZIONI PERICOLOSE: FENITOINA E ITRACONAZOLO**

<https://bit.ly/2ZQaG7W>

- **PROGETTO MEAP INTERAZIONI PERICOLOSE: ATORVASTATINA E TADALAFIL**

<https://bit.ly/2MLLLz1>

- **PROGETTO MEAP INTERAZIONI PERICOLOSE: NIFEDIPINA E RIFAMPICINA**

<https://bit.ly/2K9gKCc>

- **PROGETTO MEAP INTERAZIONI PERICOLOSE: TRIMETOPRIM E PIOGLITAZIONE**

<https://bit.ly/2Mn03Wn>

- **PROGETTO MEAP INTERAZIONI PERICOLOSE: CLARITROMICINA E DOMPERIDONE**

<https://bit.ly/2JZU0FQ>

- **PROGETTO MEAP INTERAZIONI PERICOLOSE: COLESTIRAMINA E PARACETAMOLO**

<https://bit.ly/2Zood6Q>

- **PROTESI MAMMARIE TESTURIZZATE E LINFOMA ANAPLASTICO A GRANDI CELLULE**

Circolare Ministero della Salute 11.03.2015: <https://bit.ly/318mrqV>

Circolare Ministero della Salute 10.02.2017: <https://bit.ly/2K7W5hI>

Circolare Ministero della Salute 04.02.2019: <https://bit.ly/2YwcWA9>

Raccomandazioni Ministero della Salute 07.05.2019: <https://bit.ly/2OqbbVi>

Circolare Ministero della Salute - Ulteriori indicazioni: <https://bit.ly/2LLuZ3I>

- **NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE AIFA SU ANTIBIOTICI CHINOLONICI E FLUOROCHINOLONICI PER USO SISTEMICO E INALATORIO**

<https://bit.ly/2yofjdz>

- **NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE AIFA SU DOMPERIDONE**

<https://bit.ly/2OppFon>

- **NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE AIFA SU DARZALEX (DARATUMUMAB)**

<https://bit.ly/2OpVm0C>

- **NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE AIFA SU ANDROCUR (CIPROTERONE ACETATO)**

<https://bit.ly/2MnDEZA>

- **NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE AIFA SU DANTRIUM (DANTROLENE)**

<https://bit.ly/2YDhLM8>



I NOSTRI ESPERTI

Dott.ssa **Luciana GANDOLFI**
Farmacista Responsabile
Farmacovigilanza ATS Bergamo

Dott.ssa **Monia M.B. LORINI**
Farmacista Responsabile
Farmacovigilanza ASST Papa Giovanni XXIII

Dott. **Davide FERRANTE**
Farmacista Responsabile
Farmacovigilanza ASST Bergamo Est

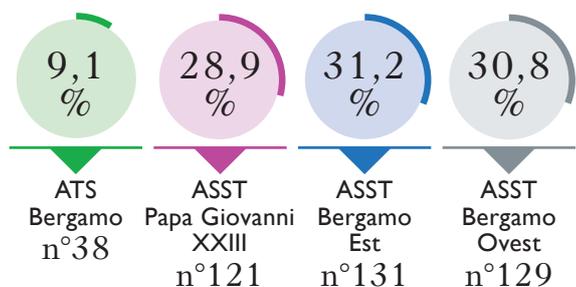
Dott.ssa **Emanuela OGGIONI**
Farmacista Responsabile
Farmacovigilanza ASST Bergamo Ovest

Dott.ssa **Cinzia SCOLARI**
Farmacista Referente Farmacovigilanza
ASST Bergamo Ovest

REPORT RETE BERGAMASCA

Sospette ADRs registrate nel 1° Trimestre 2019

—Testo di *Luciana Gandolfi, Monia M.B. Lorini, Davide Ferrante, Emanuela Oggioni e Cinzia Scolari*

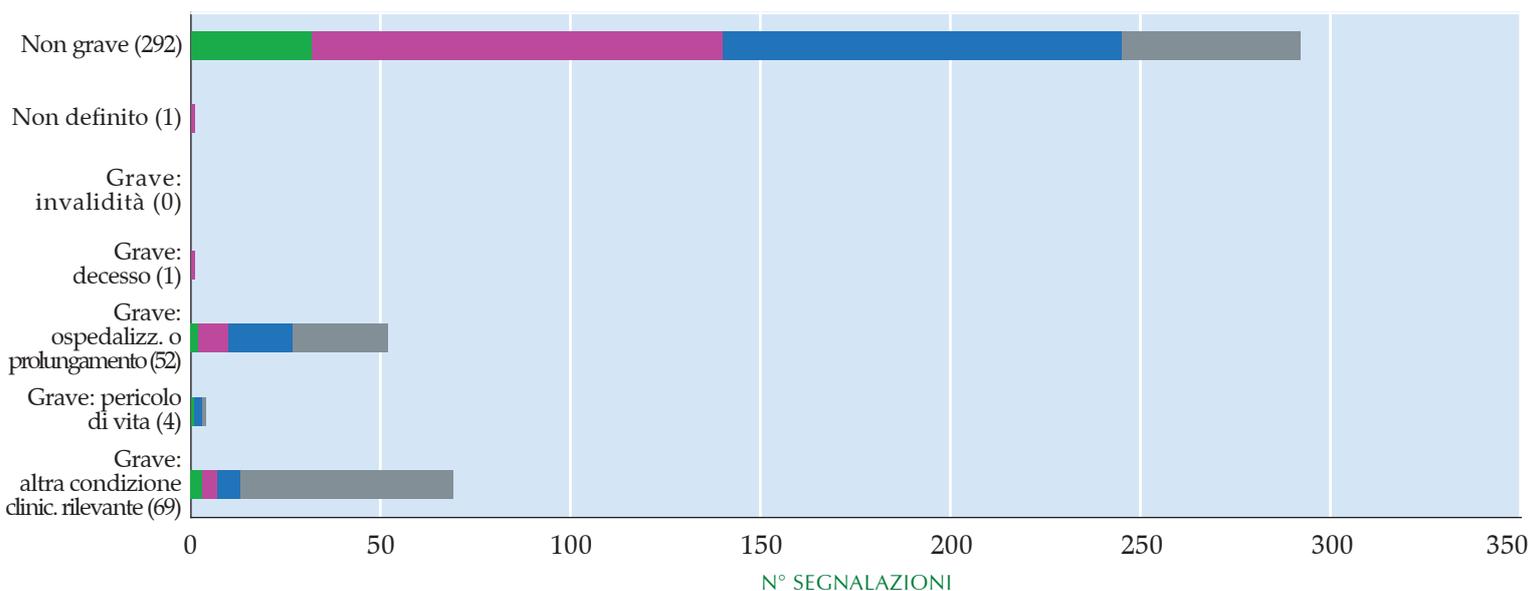


Numero delle segnalazioni

Durante il 1° Trimestre 2019 sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) da parte delle 3 ASST e dall'ATS appartenenti alla Rete Bergamasca 419 segnalazioni di sospette ADRs.

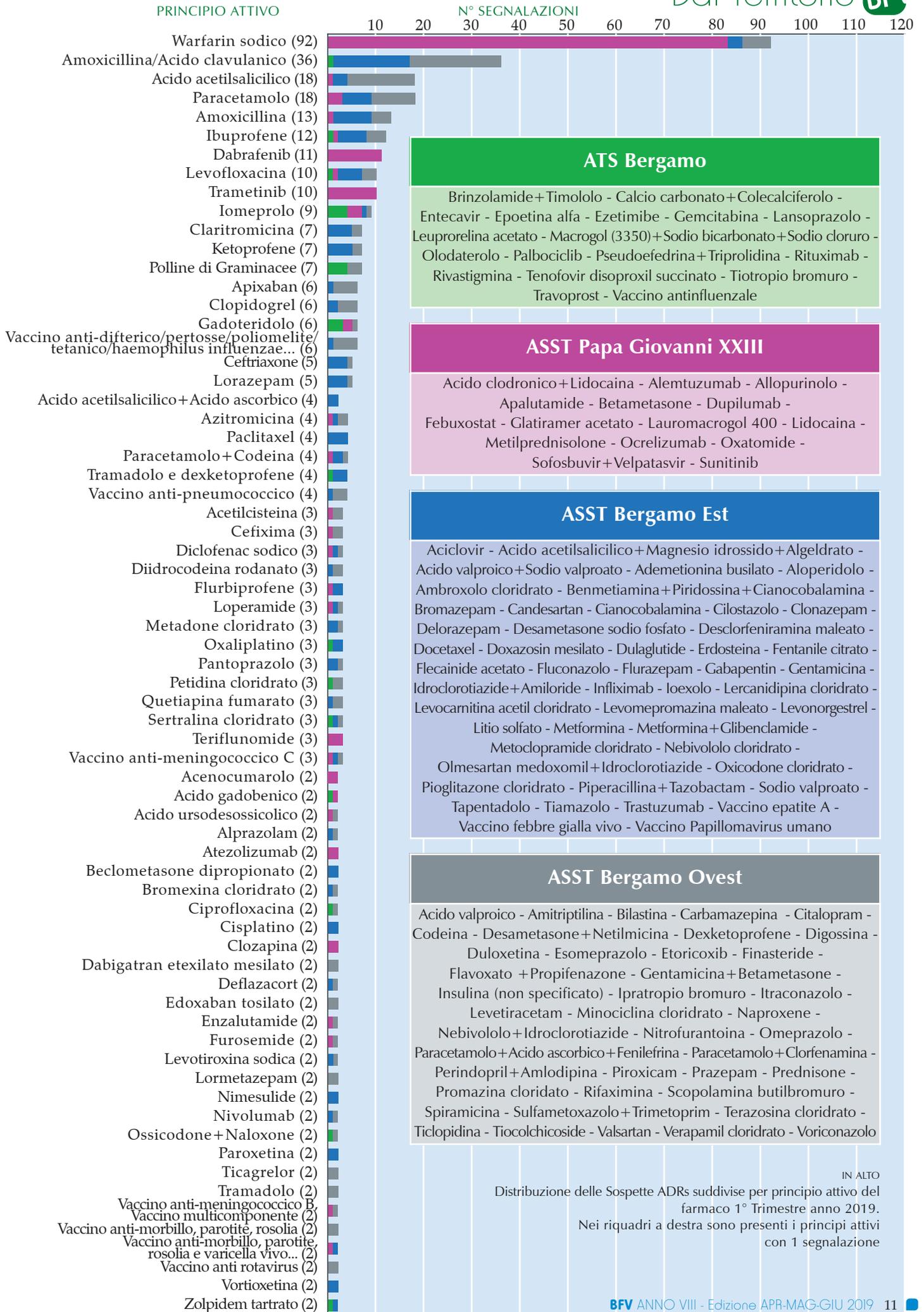
A SINISTRA
Rete Bergamasca: Sospette ADRs registrate nel 1° Trimestre anno 2019

Analisi della gravità delle reazioni e dei farmaci sospetti



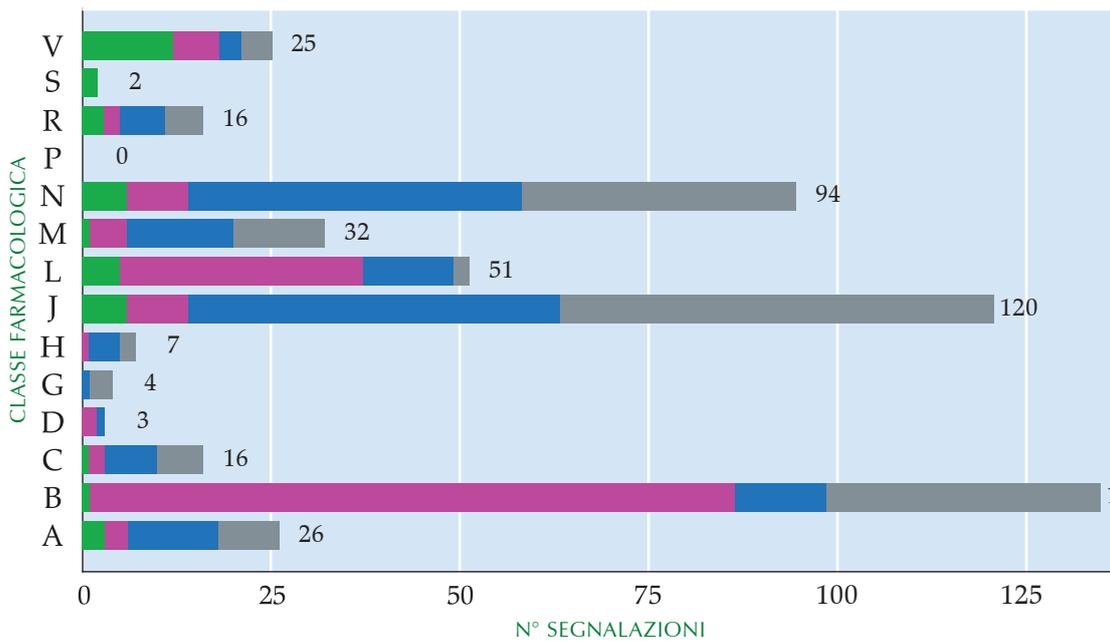
IN ALTO
Gravità delle ADRs 1° Trimestre anno 2019

LEGENDA: ■ ATS Bergamo ■ ASST Papa Giovanni XXIII ■ ASST Bergamo Est ■ ASST Bergamo Ovest



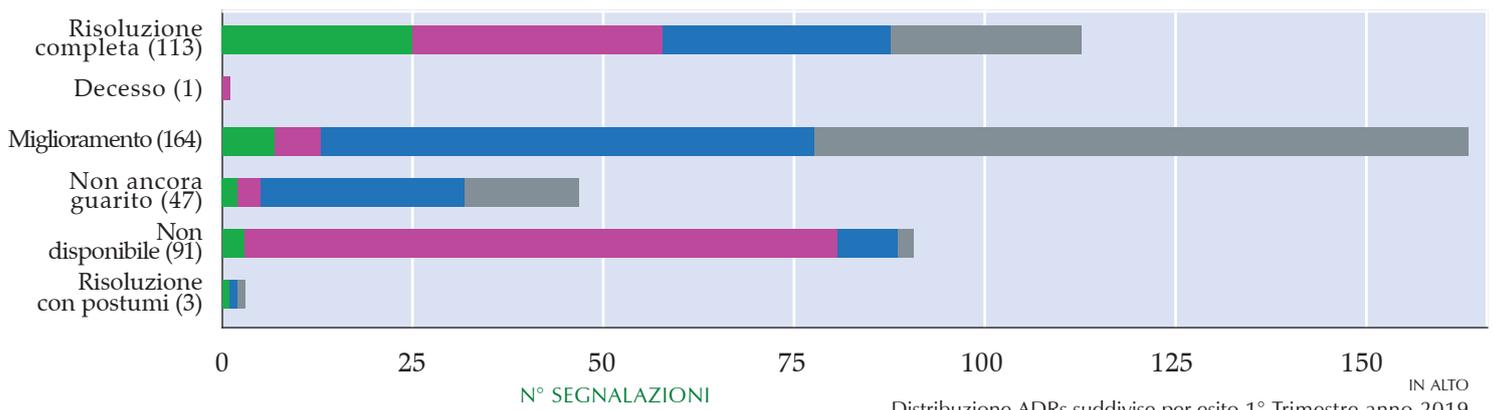
IN ALTO
 Distribuzione delle Sospette ADRs suddivise per principio attivo del
 farmaco 1° Trimestre anno 2019.
 Nei riquadri a destra sono presenti i principi attivi
 con 1 segnalazione

IN BASSO
Distribuzione delle Sospette ADRs suddivise per classe farmacologica (ATC) 1° Trimestre anno 2019



Il primo livello del codice ATC contiene il Gruppo Anatomico principale (contraddistinto da una lettera dell'alfabeto).
In totale ve ne sono 14:
A - Apparato gastrointestinale e metabolismo
B - Sangue e organi emopoietici
C - Sistema cardiovascolare
D - Dermatologici
G - Sistema genito-urinario e ormoni sessuali
H - Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali
J - Antimicrobici generali per uso sistemico
L - Farmaci antineoplastici e immunomodulatori
M - Sistema muscolo-scheletrico
N - Sistema nervoso
P - Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti
R - Sistema respiratorio
S - Organi di senso
V - Vari

Analisi degli esiti degli eventi



Analisi dei segnalatori e Analisi per sesso e fasce d'età

SEGNALATORI	N° ADRs	N° ADRs	N° ADRs	N° ADRs
Farmacista	3	0	108	52
Medico	24	34	21	76
Altro operatore sanitario	5	87	2	0
Paziente/Cittadino	6	0	0	1
TOTALE	38	121	131	129

IN ALTO
I segnalatori 1° Trimestre anno 2019

SESSO	N° ADRs	N° ADRs	N° ADRs	N° ADRs
Femmine	22	59	85	63
Maschi	16	60	46	65
Non Disponibile	0	2	0	1
TOTALE	38	121	131	129

IN ALTO
Segnalazioni suddivise per sesso 1° Trimestre anno 2019

FASCE ETÀ	ADR _s GRAVI	ADR _s NON GRAVI	N° ADRs	ADR _s GRAVI	ADR _s NON GRAVI	N° ADRs	ADR _s GRAVI	ADR _s NON GRAVI	N° ADRs	ADR _s GRAVI	ADR _s NON GRAVI	N° ADRs
<1 mese	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 mese < 2 anni	0	0	0	1	0	1	1	3	4	2	4	6
2-11 anni	0	2	2	0	1	1	0	14	14	7	7	14
12-17 anni	1	0	1	0	0	0	0	5	5	1	4	5
18-64 anni	3	18	21	6	35	42	17	57	74	34	22	56
>65 anni	2	12	14	4	68	72	8	26	34	38	10	48
TOTALE	6	32	38	11	104	116(*)	26	105	131	82	47	129

(*) Per l'ASST Papa Giovanni XXIII le segnalazioni per il 1° Trimestre 2019 sono state 121, per 5 pazienti (1 ADR grave e 4 ADRs non gravi) non è nota l'età

IN ALTO
Segnalazioni suddivise per fasce d'età 1° Trimestre anno 2019

LEGENDA: ■ ATS Bergamo ■ ASST Papa Giovanni XXIII ■ ASST Bergamo Est ■ ASST Bergamo Ovest

I NOSTRI ESPERTI

Dott.ssa **Monia M.B. LORINI**
Farmacista Responsabile
Farmacovigilanza ASST Papa Giovanni XXIII

Dott.ssa **Chiara VOLPATO**
Farmacista Specializzanda, Scuola di
Specializzazione in Farmacia Ospedaliera UniMI

ASST PAPA GIOVANNI XXIII

Polmonite interstiziale da Osimertinib

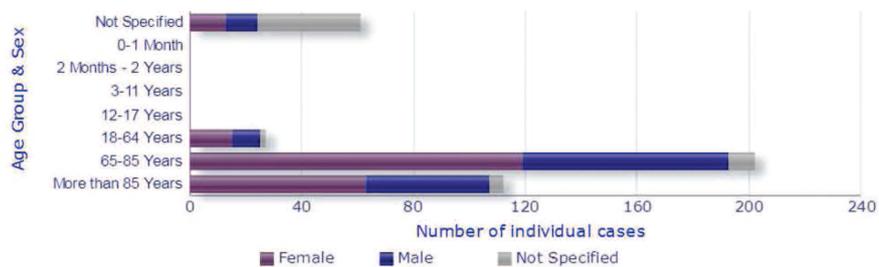
—Testo di *Monia M. B. Lorini e Chiara Volpato*

Una donna di 62 anni, caucasica, affetta da NSCLC (carcinoma polmonare non a piccole cellule) istopatologicamente classificato come adenocarcinoma in stadio IV con metastasi ossee, afferrisce al pronto soccorso dell'ospedale per febbre e dispnea. In PS si ha riscontro di insufficienza respiratoria acuta ipossiémica. Dalla TAC toracica, effettuata con mezzo di contrasto, non emergono segni di trombo-embolia polmonare, ma si evidenzia una lesione solida di 33 millimetri e conseguente atelettasia in sede parascissurale-parailare nel lobo inferiore sinistro. In entrambi i lobi superiori si documentano diffusi addensati interstizio-alveolari, associati a diffusa alterazione a vetro smerigliato, queste ultime estese anche ai lobi inferiori. Tali reperti sono riferibili in prima ipotesi ad alterazioni flogistiche. È presente inoltre un modico versamento pleurico a sinistra con impegno scissurale. Non è invece presente versamento pleurico a destra, né versamento pericardico. La paziente viene quindi ricoverata e sottoposta a terapia antibiotica (levofloxacina), terapia steroidea (metilprednisolone), ossigenoterapia, terapia profilattica per TEV (tromboembolismo venoso) mentre viene interrotto il trattamento antitumorale che la paziente stava assumendo ossia Osimertinib un inibitore della tirosin-chinasi. Nei giorni successivi al ricovero si osserva un progressivo miglioramento clinico con risoluzione dell'insufficienza respiratoria. La paziente viene sottoposta a broncoscopia con fibra ottica (FBS) e il lavaggio broncoalveolare (BAL). Entrambi gli esami risultano normali, con BAL negativo per cellule tumorali maligne ed infezioni fungine, virali e batteriche. Il quadro clinico che emerge dalle indagini diagnostiche risulta compatibile con un'insufficienza respiratoria acuta da interstiziopatia polmonare (ILD) idiopatica G3 (secondo classificazione CTCAE - criteri terminologici comuni per gli eventi avversi*) da **Osimertinib (Tagrisso®)**. Il clinico procede alla segnalazione della reazione avversa (ADR) al responsabile di farmacovigilanza locale, attraverso la rete Vigifarmaco e la classificata come ADR grave, avendo portato all'ospedalizzazione della paziente. L'interstiziopatia polmonare è una reazione avversa nota (riportata in RCP) e relativamente comune al trattamento con osimertinib, con un'incidenza del 2-4% nella popolazione studiata (2% negli studi di fase I e II, 4% negli studi di fase III) e che ha avuto esito fatale nello 0,4% dei pazienti trattati nell'ambito degli studi cli-

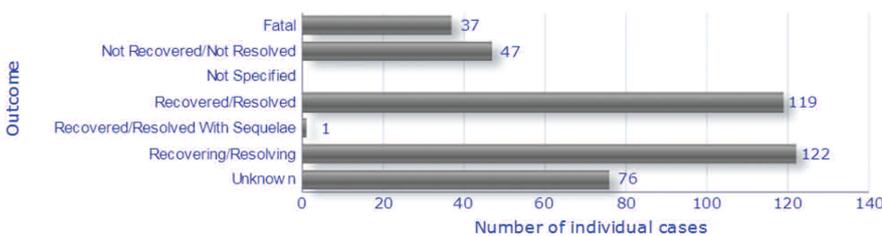
nici⁽¹⁾. In questa paziente, l'ILD è comparsa circa un mese dopo l'inizio del trattamento con osimertinib, somministrato alla posologia di 80 mg/die ed utilizzato in monoterapia come trattamento di prima linea per il NSCLC. Osimertinib è un inibitore tirosin-chinasico (TKI) di terza generazione che inibisce irreversibilmente il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) ed è approvato in Italia per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti il recettore EGFR o positivo per la mutazione T790M di EGFR⁽¹⁾. L'analisi genomica effettuata sul campione tumorale della paziente aveva individuato la presenza di una delezione a carico dell'esone 19 del gene EGFR, rendendo la paziente eleggibile al trattamento con osimertinib. Non è stata evidenziata invece alcuna mutazione EGFR-T790M, mutazione implicata nel meccanismo di resistenza agli inibitori tirosin-chinasici di I (gefitinib, erlotinib) e II generazione (afatinib). Dalla caratterizzazione molecolare non sono emersi nemmeno riarrangiamenti di ALK e ROS1. PD-L1 è negativo (Tumor Proportion Score - TPS = 0%). Alcuni giorni dopo la comparsa dell'evento avverso, il trattamento con osimertinib è stato sospeso portando ad un successivo miglioramento dei sintomi (anche grazie alla terapia antibiotica e steroidea) e la risoluzione completa dell'evento circa una settimana dopo l'interruzione del farmaco. Alla luce della gravità della reazione avversa, è stato deciso quindi di shiftare la paziente a chemioterapia di I linea con carboplatino e pemetrexed, terapia che la paziente attualmente sta proseguendo (II ciclo di terapia) con buon controllo della patologia. Le attuali linee guida supportano l'interruzione definitiva del trattamento con osimertinib in caso di comparsa di ILD. Tuttavia, essendo la chemioterapia l'unica ulteriore alternativa terapeutica possibile per questo tipo di pazienti, la decisione di interrompere il trattamento deve essere accuratamente valutata⁽²⁾. Sebbene l'interruzione definitiva del farmaco rimanga l'opzione preferibile, sono stati segnalati diversi casi di rechallenge di EGFR-TKI successivi a ILD^{(3) (4) (5) (6)}. Diversi casi clinici riportati in letteratura e lo stesso studio registrativo di osimertinib, FLAURA, ventilano la possibilità di un rechallenge a seguito di ILD iatrogena. La risomministrazione tuttavia deve essere attentamente considerata sulla base del rapporto rischio/beneficio,

continua a pag. 14

tenendo in considerazione che l'ILD è una ADR potenzialmente pericolosa per la vita. La risomministrazione di osimertinib in associazione a terapia corticosteroidica ha dimostrato essere associata ad una minor rischio di recidiva di ILD e pertanto può essere presa in considerazione in situazioni in cui non è disponibile nessun'altra opzione terapeutica⁽⁴⁾. Recenti studi^{(2) (7)} hanno inoltre evidenziato come il trattamento con osimertinib sia frequentemente associato ad opacità polmonari transitorie e asintomatiche (TAPO), facilmente confondibili con segni di progressione polmonare o ILD TKI-indotta. Queste opacità sono spesso asintomatiche, localizzate ed autorisolvibili nella maggior parte dei casi e poiché non determinano alcun tipo di deterioramento clinico, è ragionevole pensare di poter continuare il trattamento con osimertinib con controlli radiografici regolari al follow-up⁽²⁾. Polmoniti di grado G1 secondo la classificazione CTCAE, possono rientrare nella definizione di TAPO (7). In questo caso, la decisione di sospendere in via definitiva il trattamento di osimertinib è stata presa sia considerando l'assenza di dati riguardanti il rechallenge della terapia mirata con EGFR-TKI in pazienti con polmonite interstiziale di grado G3, che dalla possibilità di sottoporre la paziente ad alternative terapeutiche non ancora utilizzate. I casi riportati in letteratura infatti, fanno riferimento a pazienti già pretrattati con chemioterapia, per i quali non esistono altre efficaci possibilità di trattamento. L'esatto meccanismo con il quale osimertinib sarebbe in grado di indurre l'ILD non è ancora del tutto noto. L'aumento dei livelli di IL-6 nelle cellule tumorali indotto da questa classe di farmaci sembra essere associato ad un'aumentata incidenza di polmonite interstiziale⁽⁸⁾. La frequenza di ILD di grado CTCAE pari a 3 o maggiore è stata pari all'1,5% negli studi clinici con osimertinib⁽¹⁾ con un tempo mediano all'insorgenza di ILD o reazioni avverse simil-ILD di 1-2 mesi⁽⁹⁾. Mentre nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza



IN ALTO
Numero di casi individuali per gruppi di età e genere
IN BASSO
Numero di casi individuali per esito



sono presenti, ad oggi, 12 segnalazioni di eventi correlati al sistema respiratorio e di queste solo due hanno riguardato la polmonite interstiziale, in Eudravigilance, sono presenti attualmente circa 1900 segnalazioni di sospette reazioni avverse da osimertinib, di cui 400 sono riferibili a malattia polmonare interstiziale. Questo tipo di ADR è stata riportata maggiormente nella fascia d'età tra i 65 e gli 85 anni (i fattori di rischio associati a ILD comprendono tabagismo, pregressi ILD, scarso ECOG performance status ed età avanzata), con un tasso di segnalazione maggiore per le pazienti donne (52% di segnalazioni riguardavano soggetti di sesso femminile contro il 35% di sesso maschile) ed un totale di 37 decessi riferibili ad ADR⁽¹⁰⁾. □

(*) metodo di classificazione e grading degli eventi avversi in oncologia

Bibliografia

- (1) AIFA. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. *Osimertinib*. [Online] 19 Sep 2018. [Riportato: 24 Jun 2019] <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>;
- (2) *Transient Asymptomatic Pulmonary Opacities During Osimertinib Treatment and its Clinical Implication*. Lee H, Lee HY, Sun JM, Lee SH, Kim Y, Park SE, Ahn JS, Park K, Ahn MJ. 8, Aug 2018, Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, Vol. 13, p. 1106-1112;
- (3) *Successful osimertinib rechallenge after osimertinib-induced pneumonitis in a patient with lung adenocarcinoma*. Satoh S, Shiroyama T, Tamiya M, Nasu S, Tanaka A, Morita S, Morishita N, Suzuki H, Okamoto N, Hirashima T. 11 Dec 2017, Respiratory Medicine Case Report, Vol. 11, p. 68-70;
- (4) *Successful Osimertinib Rechallenge with Steroid Therapy after Osimertinib-induced Interstitial Lung Disease*. Kiriu T, Tamura D, Tachihara M, Sekiya R, Hazama D, Katsurada M, Nakata K, Nagano T, Yamamoto M, Kamiryo H, Kobayashi K, Nishimura Y. 1, 1 Jan 2018, Internal Medicine, Vol. 57, p. 91-95;
- (5) *Successful osimertinib rechallenge in a patient with advanced non-small cell lung cancer following osimertinib-induced interstitial lung disease after treatment with nivolumab*. Mamesaya N, Kenmotsu H, Takahashi T. 6, Dec 2017, Investigational New Drugs, Vol. 35, p. 839-841;
- (6) *Successful Osimertinib Rechallenge in a Patient with T790M-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer after Osimertinib-Induced Interstitial Lung Disease*. Miyachi E, Ichinose M, Inoue A. 5, May 2017, Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, Vol. 12, p. e59-e61;
- (7) *Transient Asymptomatic Pulmonary Opacities Occurring during Osimertinib Treatment*. Noonan SA, Sachs PB, Camidge DR. 12, Dec 2016, Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, Vol. 11, p. 2253-2258;
- (8) *Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibition up-regulates interleukin-6 in cancer cells and induces subsequent development of interstitial pneumonia*. Ishiguro Y, Ishiguro H, Miyamoto H. 4, Apr 2013, Oncotarget, Vol. 4, p. 550-9;
- (9) *Analysis of Time-to-onset of Interstitial Lung Disease after the Administration of Small Molecule Molecularly-targeted Drugs*. F, Komada. 2, 2018, Yakugaku zasshi : Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, Vol. 138, p. 229-235;
- (10) EMA. Eudravigilance. Banca Dati Europea delle Segnalazione di Sospette Reazioni Avverse ai Farmaci. [Online] 22 Jun 2019. [Riportato: 24 Jun 2019.] <http://www.adrreports.eu/it/search.html>



SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)

A cura dei medici e degli altri operatori sanitari. Inviare al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza (gli indirizzi dei responsabili possono essere recuperati nel sito dell'AIFA: www.agenziafarmaco.it/it/responsabili)



1. INIZIALI PAZIENTE <small>Nome - Cognome</small>	2. DATA di NASCITA o ETÀ	3. SESSO M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE
--	---------------------------------	--	------------------------------------	--------------------------	----------------------------

1.a. PESO (kg)	1.b. ALTEZZA (cm)	1.c. DATA ULTIMA MESTRUAZIONE	1.d. GRAVIDANZA <input type="checkbox"/> sconosciuta <input type="checkbox"/> 1° trimestre <input type="checkbox"/> 2° trimestre <input type="checkbox"/> 3° trimestre	1.e. ALLATTAMENTO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
-----------------------	--------------------------	--------------------------------------	---	---

6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI (*se il segnalatore è un medico)

7. INDICARE SE LA REAZIONE OSSERVATA DERIVA DA: <input type="checkbox"/> INTERAZIONE <input type="checkbox"/> ERRORE TERAPEUTICO <input type="checkbox"/> ABUSO <input type="checkbox"/> MISUSO <input type="checkbox"/> OFF LABEL <input type="checkbox"/> OVERDOSE <input type="checkbox"/> ESPOSIZIONE PROFESSIONALE	8. GRAVITA' DELLA REAZIONE: GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE <input type="checkbox"/> NON GRAVE
--	---

9. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR (riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti):	10. ESITO DATA: <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE
--	---

11. AZIONI INTRAPRESE (specificare):

In caso di sospensione compilare i campi da 17 a 20

INFORMAZIONI SUI FARMACI

12. FARMACO/I SOSPETTO/I (indicare il nome della specialità medicinale o del generico*). Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici

A) **13. LOTTO** **14. DOSAGGIO/FREQUENZA** (specificare)

15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE **16. DURATA DELL'USO:** DAL AL

17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? SI NO **18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?** SI NO

19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? SI NO **20. SONO RICOMPARI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?** SI NO

B) **13. LOTTO** **14. DOSAGGIO/FREQUENZA** (specificare)

15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE **16. DURATA DELL'USO:** DAL AL

17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? SI NO **18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?** SI NO

19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? SI NO **20. SONO RICOMPARI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?** SI NO

C) **13. LOTTO** **14. DOSAGGIO/FREQUENZA** (specificare)

15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE **16. DURATA DELL'USO:** DAL AL

17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? SI NO **18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?** SI NO

19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? SI NO **20. SONO RICOMPARI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?** SI NO

17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? SI NO **18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?** SI NO

19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? SI NO **20. SONO RICOMPARI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?** SI NO

* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione.

Prego, girare il foglio →



21. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO (le lettere fanno riferimento ai farmaci indicati precedentemente):

A:
B:
C:

22. FARMACO/I CONCOMITANTE/I (indicare il nome della specialità medicinale o del generico*). Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici

A)	23. LOTTO	24. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)
25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE	26. DURATA DELL'USO: DAL	AL
27. IL FARMACO È STATO SOSPESO?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	28. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
29. IL FARMACO È STATO RIPRESO?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	30. SONO RICOMParsi I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
B)	23. LOTTO	24. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)
25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE	26. DURATA DELL'USO: DAL	AL
27. IL FARMACO È STATO SOSPESO?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	28. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
29. IL FARMACO È STATO RIPRESO?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	30. SONO RICOMParsi I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO

* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione

31. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO (le lettere fanno riferimento ai farmaci indicati qui sopra):

A: B:

32. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ecc. (specificare):

33. CONDIZIONI PREDISPONENTI e/o CONCOMITANTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)

34. ALTRE INFORMAZIONI

INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE E SUL SEGNALATORE

35. INDICARE SE LA REAZIONE È STATA OSSERVATA NELL'AMBITO DI: Progetto di Farmacovigilanza Attiva Registro Farmaci

Studio Osservazionale, specificare: titolo studio tipologia numero

36. QUALIFICA DEL SEGNALATORE	<input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO	37. DATI DEL SEGNALATORE (i dati del segnalatore sono trattati in modo confidenziale)
<input type="checkbox"/> MEDICO MEDICINA GENERALE	<input type="checkbox"/> PEDIATRA LIBERA SCELTA	
<input type="checkbox"/> SPECIALISTA	<input type="checkbox"/> MEDICO DISTRETTO	
<input type="checkbox"/> FARMACISTA	<input type="checkbox"/> INFERMIERE	
<input type="checkbox"/> CAV <input type="checkbox"/> ALTRO (specificare):		

NOME E COGNOME:

INDIRIZZO:

TEL E FAX:

E-MAIL:

38. ASL DI APPARTENENZA:

39. REGIONE:

40. DATA DI COMPILAZIONE:

41. FIRMA DEL SEGNALATORE

Le Schede una volta compilate, devono essere inviate:

- via e-mail a fv@ats-bg.it da parte degli Operatori del territorio dell'ATS Bergamo (Medici, Pediatri, Farmacisti operanti in Farmacie convenzionate e Parafarmacie, Operatori Sanitari operanti in Case di cura, RSA, RSD, Specialisti e singoli cittadini);
- ai Responsabili di Farmacovigilanza di ogni Azienda Socio Sanitaria Territoriale, presso il rispettivo Servizio di Farmacia Interna, quando le sospette ADRs sono raccolte dagli Operatori Sanitari in servizio nelle stesse.

