



Vigilance-News

Edizione 33 – Novembre 2024

Impressum

Team di redazione

Tugce Akyüz, Helena Bill,
Eva Eyal, Thomas Stammschulte,
Stephanie Storre

Autori di Swissmedic

Victoria Ahnert, Tugce Akyüz,
Eva Eyal, Cedric Müntener,
Frédérique Rodieux, Irene Scholz,
Thomas Stammschulte, Emilie Stauffer,
Stephanie Storre, Valeriu Toma

Autori di Centri regionali di farmacovigilanza (CRFV)

Per il CRFV Losanna: Françoise Livio

Per il CRFV Ginevra: Maja Ratajczak Enselme,
Kuntheavy-Roseline Ing Lorenzini, Caroline Samer

Layout e composizione

Swissmedic, divisione Comunicazione

Ringraziamo tutti i colleghi e le colleghe che hanno contribuito alla realizzazione di questa edizione di Swissmedic Vigilance-News, in particolare anche tutti coloro che hanno offerto supporto nelle traduzioni.

Contatto

Si prega di inviare suggerimenti e feedback su questo numero di Swissmedic Vigilance-News a:
news.vigilance@swissmedic.ch.

Disclaimer

Sebbene Swissmedic presti la massima attenzione affinché le informazioni pubblicate siano esatte, non è possibile fornire alcuna garanzia per quanto riguarda la correttezza, l'accuratezza, l'attualità, l'affidabilità e la completezza del contenuto di tali informazioni.

Nelle «Vigilance-News» vengono pubblicati contributi informativi su argomenti relativi alla sorveglianza degli eventi indesiderati e alla valutazione dei segnali di sicurezza. Non si tratta né di prese di posizione vincolanti di Swissmedic su argomenti specifici né della definizione di prassi ufficiali. A tale scopo sono determinanti solo le pubblicazioni ufficiali, in particolare l'organo di pubblicazione ufficiale costituito dallo Swissmedic Journal (link: [Swissmedic Journal](#)).

Le autrici e gli autori ospiti sono direttamente responsabili dei contenuti da loro creati. Il parere delle autrici e degli autori ospiti non deve necessariamente coincidere con l'opinione ufficiale di Swissmedic.

In questa edizione

Editoriale	4	Retrospettiva statistica 2023	28
		Farmacovigilanza: medicinali per uso umano	28
Sicurezza dei medicinali e case reports	5	Vaccinovigilance	33
Impatto del sesso sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica	5	Vigilanza dei medicinali per uso veterinario	37
Esposizione al litio durante la gravidanza – l’esperienza di un centro regionale di farmacovigilanza	9	Informazioni sul sito web di Swissmedic	38
Sindrome di Brugada: il caso del bupropione	15	Farmacovigilanza al centro dell’attenzione	38
Rafforzamento delle avvertenze sui rischi legati all’uso eccessivo di SABA	18	Healthcare Professional Communication	39
Errori terapeutici associati a basse dosi di metotressato: analisi delle notifiche spontanee a seguito della comunicazione diretta agli operatori sanitari del 2016	21	Comunicazioni di carattere generale	40
Regulatory	25		
Il resoconto automatizzato revisionato nella banca dati FV di Swissmedic	25		

Editoriale

Cara lettrice, caro lettore,

nell'edizione autunnale delle Vigilance-News, Swissmedic pubblica le statistiche annuali sulle notifiche di singoli casi di effetti indesiderati dei medicinali (EI) nonché sugli AEFI (*adverse events following immunization*) dei vaccini. Swissmedic registra e valuta i dati dei singoli casi notificati da operatori sanitari, pazienti o persone che li assistono, utilizzatori (per i medicinali veterinari) nonché aziende farmaceutiche. In questo numero è disponibile anche una panoramica statistica dettagliata delle notifiche relative agli altri medicinali che, oltre ai vaccini, vengono utilizzati nell'uomo.

Il cosiddetto «resoconto del caso» (ingl. *case narrative*) costituisce una componente importante per poter interpretare meglio le notifiche di sospetti effetti indesiderati di medicinali (ingl. *Individual Case Safety Report*, ICSR). Nel «resoconto del caso» viene descritto il caso con i dettagli essenziali in forma di testo libero. Swissmedic ha sviluppato un modello di resoconto che, a partire dai dati strutturati di una notifica, genera in modo «semi-automatizzato» un testo libero di facile lettura. Questo testo libero di nuova concezione viene presentato in un articolo.

Da molti anni si discute delle differenze di efficacia e sicurezza dei medicinali legate al sesso. Un articolo affronta le differenze legate al sesso nella risposta ai trattamenti farmacologici, in particolare per quanto riguarda la farmacocinetica e la farmacodinamica.

Di particolare interesse è anche la gestione dei medicinali nelle donne in gravidanza. Il Centro regionale di farmacovigilanza (CRFV) di Ginevra ha raccolto e valutato dati sull'esposizione al litio durante la gravidanza.

Sebbene l'importanza della farmacovigilanza venga spesso sottolineata per i medicinali di nuova omologazione, non va sottovalutata nemmeno per i medicinali in uso da molto tempo e con un profilo di sicurezza apparentemente noto. Solo di recente sono state rafforzate le avvertenze sull'uso eccessivo di SABA (β 2-simpatomimetici a breve durata d'azione) come salbutamolo, fenoterolo e terbutalina in caso di asma. Un altro articolo si occupa del rischio di «sindrome di Brugada» che si è presentato con il bupropione, un principio attivo indicato per il trattamento degli episodi depressivi e della dipendenza da nicotina.

Purtroppo, nonostante le avvertenze e le misure di riduzione del rischio come le DHPC (*Direct Healthcare Professional Communication*), si verificano ripetutamente errori terapeutici. Swissmedic ha analizzato e discusso i dati delle notifiche spontanee riguardanti il metotressato a basso dosaggio.

Swissmedic continua a invitare a presentare notifiche di EI e AEFI. Tutte le informazioni sull'inserimento delle notifiche sono disponibili sul sito www.swissmedic.ch.

Auguriamo a tutti voi, lettrici e lettori, una appassionante disamina degli articoli e ogni bene per il prossimo inverno.

Eva Eyal

Redattrice di Swissmedic Vigilance-News

Divisione Sicurezza dei medicinali, Swissmedic
Berna, Svizzera

Sicurezza dei medicinali e case reports

Impatto del sesso sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica

Françoise Livio¹, Frédérique Rodieux²

¹ Servizio di farmacologia clinica, Dipartimento di medicina, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Losanna, Svizzera

² Divisione Sicurezza dei medicinali, Swissmedic, Berna, Svizzera

Introduzione

L'influenza del sesso e del genere nel campo della medicina, in particolare nella terapia farmacologica, è un argomento di interesse molto attuale. Il presente articolo verte essenzialmente sulle differenze nella risposta ai medicinali legate al sesso.

Il dimorfismo sessuale affonda le sue origini nel concepimento, cui segue lo sviluppo di un embrione portatore dei cromosomi XX o XY. In medicina questo dimorfismo è associato a differenze nella frequenza e nella gravità di alcune patologie: le malattie autoimmuni sono ad esempio più frequenti nelle donne, mentre la gotta è maggiormente presente negli uomini. La morbilità-mortalità legata al COVID-19 è significativamente più elevata nell'uomo, il che è in parte spiegato da differenze biologiche tra i sessi, visto che gli ormoni sessuali modulano il sistema immunitario e l'espressione dei recettori ACE2, ai quali si lega il SARS-CoV-2 (1). Se prendiamo in considerazione i trattamenti farmacologici, il sesso può avere un impatto anche su farmacocinetica (PK) e farmacodinamica (PD).

Differenze di farmacocinetica legate al sesso

Tra uomini e donne esistono numerose differenze anatomiche, fisiologiche e biologiche che possono influire sulla PK (tabella 1). L'impatto del sesso sui diversi parametri farmacocinetici è specifico per ciascuna sostanza, in quanto dipende dalle caratteristiche fisico-chimiche e dalle vie di eliminazione del medicamento. L'impatto netto è il risultato dell'effetto del sesso sulle fasi di assorbimento e di distribuzione, nonché sul metabolismo e sull'escrezione del medicamento.

Il transito gastrointestinale è più lento nelle donne, motivo per cui l'assorbimento di alcuni medicinali può risultare ritardato, come succede ad esempio per il FANS ketoprofene (2). Anche la quantità assorbita può variare a seconda del sesso: in soggetti preadolescenti di entrambi i sessi, senza differenze nelle riserve di ferro né nei livelli di emoglobina, l'assorbimento di ferro somministrato per via orale era significativamente più elevato nelle ragazze (3).

Rispetto all'uomo, la composizione corporea della donna è caratterizzata da una maggiore massa grassa e da una minore percentuale di acqua. Il grasso corporeo può fungere da serbatoio di accumulo dei medicinali lipofili, che quindi nelle donne possono presentare un'emivita di eliminazione prolungata e, di conseguenza, anche un tempo più lungo per raggiungere lo stato stazionario. Nelle donne i medicinali idrofili possono raggiungere una concentrazione massima più elevata, poiché si distribuiscono in un volume inferiore rispetto agli uomini. L'effetto del sesso sulla distribuzione ha tuttavia un impatto limitato, che risulta inferiore a quello dell'obesità sulla distribuzione dei medicinali lipofili o a quello del peso magro sulla distribuzione dei medicinali idrofili.

La clearance (metabolica e/o dovuta all'escrezione) è il parametro farmacocinetico influenzato più significativamente dal sesso. L'uomo ha generalmente una clearance dei medicinali più elevata rispetto alla donna, perché dispone di organi escretori (fegato, reni) più grandi e presenta un'attività enzimatica intrinsecamente (cioè indipendentemente dalle dimensioni degli organi) più importante. Dal momento che le raccomandazioni posologiche sono le stesse per entrambi i sessi,

basate fino a poco tempo fa su studi di farmacocinetica condotti su uomini, esiste per le donne la tendenza a essere sistematicamente sovraesposte (4). Questa sovraesposizione è generalmente moderata, con concentrazioni di +20 % in media rispetto agli uomini, ossia una differenza inferiore alla variabilità farmacocinetica interindividuale di grado moderato (~30 %) (5). Fa eccezione lo zolpidem, che con un'esposizione di +40–50 %

nella donna aveva indotto la FDA e Santé Canada a dimezzare la posologia nel sesso femminile a partire dal 2013 (6, 7). Questa raccomandazione non è stata adottata da altre autorità di regolamentazione, tra cui Swissmedic. Inoltre, la pertinenza della decisione eccezionale della FDA e di Santé Canada è stata successivamente messa in discussione (8).

Tabella 1: Differenze anatomiche, fisiologiche e biologiche tra uomini e donne

Anatomy	Physiology	Biology
weight*	gastric pH**	alfa-1 glycoprotein acid*
height*	gastric acid output*	CYP1A2*, 2D6*, 2E1* ; 2C8* ; 2C9* ; 2C19 *
intestinal length**	gastro-intestinal transit time*	CYP3A4**
organ size*	cardiac output*	TPMT*, UGT*, DPD*, COMT*
muscle mass*	glomerular filtration rate*	p-glycoprotein*
body fat**	sex hormones***	alcohol dehydrogenase*

*higher in men; **higher in women; *** hormone-specific difference

CYP: cytochromes P-450; TPMT: thiopurine methyltransferase; UGT: UDP-glucuronosyltransferases; DPD: dihydropyrimidine dehydrogenase; COMT: catechol-O-methyltransferase

Differenze di farmacodinamica legate al sesso

Tra i sessi esistono anche differenze di farmacodinamica, sebbene siano documentate meno bene rispetto a quelle di farmacocinetica, perché probabilmente più difficili da studiare. In uno studio l'efficacia massima della vasopressina (ormone antidiuretico) è stata osservata a concentrazioni più basse nelle donne rispetto agli uomini e l'iponatriemia era più frequente nelle donne (9). La soppressione della secrezione di cortisolo si è manifestata nelle donne a concentrazioni di metilprednisolone più basse rispetto agli uomini (10). In volontari sani la chinidina ha comportato, a concentrazioni equivalenti, un prolungamento del QT più marcato nelle donne che negli uomini (11).

Conclusioni

Il sesso ha quindi un'influenza sulla risposta ai medicinali; tuttavia, è solo un fattore di variabilità tra gli altri, e la variabilità farmacocinetica all'interno di una popolazione dello stesso sesso è maggiore di quella tra i due sessi. Numerosi fattori sono all'origine della variabilità farmacocinetica interindividuale, i principali dei quali sono le funzioni renale ed epatica, da prendere in considerazione sistematicamente al momento della prescrizione.

Nondimeno, le donne tendono a essere esposte a concentrazioni di medicinali più elevate rispetto agli uomini. Sebbene questa sovraesposizione sia complessivamente moderata, il suo carattere sistematico risulta problematico a livello di popolazione, poiché è in parte responsabile del numero significativamente maggiore di effetti indesiderati da medicinali osservato nelle donne rispetto agli uomini, visto che tutti gli effetti indesiderati dipendono, in misura variabile, dalla concentrazione. Uno studio riguardante la sicurezza di nuovi

medicamenti ha mostrato un numero di effetti indesiderati nelle donne superiore del 60 % rispetto agli uomini (12). In uno studio condotto su diverse classi di trattamenti oncologici è stato osservato nelle donne un numero di effetti indesiderati gravi del 34 % più elevato, una differenza che è arrivata al 49 % quando i trattamenti includevano le immunoterapie (13). Infine, tra il 1997 e il 2000 la FDA ha ritirato dal mercato 10 medicinali per motivi di sicurezza, 8 dei quali erano stati associati a rischi significativamente più elevati nelle donne (14). Oltre alla sovraesposizione, altri fattori, alcuni dei quali piuttosto legati al genere, possono contribuire al maggior numero di effetti indesiderati osservati nelle donne. Questi fattori includono in particolare la diversa sensibilità agli effetti indesiderati (differenze di farmacodinamica), l'esposizione a un numero più elevato di medicinali e la maggiore propensione delle donne a notificare gli effetti indesiderati rispetto agli uomini (15, 16, 17).

Per lungo tempo lo sviluppo dei medicinali, in particolare nelle fasi precoci, è stato realizzato con soggetti di sesso maschile, principalmente per timore di effetti teratogeni. Anche se negli ultimi due decenni la partecipazione delle donne alle sperimentazioni cliniche è progressivamente aumentata, il sesso femminile rimane ancora sottorappresentato nelle fasi I e II. Lo stesso vale per gli studi preclinici, condotti ancora per la maggior parte in animali di sesso maschile (5). Una migliore rappresentazione in tutte le fasi dello sviluppo del medicamento e l'analisi dei dati per sottogruppi in base al sesso dovrebbero consentire di caratterizzare meglio PK e PD nelle donne, e in particolare di ridurre la distorsione nella determinazione della dose, favorendo l'immissione sul mercato di nuovi medicinali più adatti e più sicuri per tutte le donne.

Anche dopo la commercializzazione, rimane essenziale integrare considerazioni riguardanti il sesso e il genere, in particolare negli studi di fase IV e nelle attività di farmacovigilanza, così come nella pratica clinica quotidiana.

Riferimenti bibliografici

- 1**
Ya'qoub L, Elgendy IY, Pepine CJ. Sex and gender differences in COVID-19: More to be learned! Am Heart J Plus 2021;3:100011. doi: 10.1016/j.ahjo.2021.100011.
- 2**
Magallanes L, Lorier M, Ibarra M, et al. Sex and food influence on intestinal absorption of keto-profen gastroresistant formulation. Clin Pharmacol Drug Dev 2016;5(3):196-200. doi: 10.1002/cpdd.208.
- 3**
Woodhead JC, Drulis JM, Nelson SE, et al. Gender-related differences in iron absorption by pre-adolescent children. Pediatr Res 1991;29(5):435-9. doi: 10.1203/00006450-199105010-00005.
- 4**
Stader F, Marzolini C. Sex-related pharmacokinetic differences with aging. Eur Geriatr Med 2022;13(3):559-565. doi: 10.1007/s41999-021-00587-0.
- 5**
Dekker MJHJ, de Vries ST, Versantvoort CHM, et al. Sex proportionality in pre-clinical and clinical trials: an evaluation of 22 marketing authorization application dossiers submitted to the European Medicines Agency. Front Med (Lausanne). 2021 Mar 11;8:643028. doi: 10.3389/fmed.2021.643028.
- 6**
Greenblatt DJ, Harmatz JS, Singh NN, et al. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem following sublingual administration. J Clin Pharmacol 2014;54(3):282-90. doi: 10.1002/jcph.220.
- 7**
<https://www.fda.gov/files/drugs/published/Drug-Safety-Communication--Risk-of-next-morning-impairment-after-use-of-insomnia-drugs--FDA-requires-lower-recommended-doses-for-certain-drugs-containing-zolpidem-%28Ambien--Ambien-CR--Edluar--and-Zolpimist%29.pdf> (ultima visualizzazione il 04.09.2024).
- 8**
Greenblatt DJ, Harmatz JS, Roth T. Zolpidem and gender: are women really at risk? J Clin Psychopharmacol 2019;39(3):189-199. doi: 10.1097/JCP.0000000000001026.
- 9**
Juul KV, Klein BM, Sandström R, et al. Gender difference in antidiuretic response to desmopressin. Am J Physiol Renal Physiol 2011;300(5):F1116-22. doi: 10.1152/ajprenal.00741.2010.
- 10**
Lew KH, Ludwig EA, Milad MA, et al. Gender-based effects on methylprednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther 1993;54(4):402-14. doi: 10.1038/clpt.1993.167.
- 11**
El-Eraky H, Thomas SH. Effects of sex on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of quinidine. Br J Clin Pharmacol 2003;56(2):198-204. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01865.x.
- 12**
Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, et al. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. Br J Clin Pharmacol 1998;46(5):505-11. doi: 10.1046/j.1365-2125.1998.00817.x.
- 13**
Unger JM, Vaidya R, Albain KS, et al. Sex differences in risk of severe adverse events in patients receiving immunotherapy, targeted therapy, or chemotherapy in cancer clinical trials. J Clin Oncol 2022 May 1;40(13):1474-1486. doi: 10.1200/JCO.21.02377.
- 14**
Heinrich J. Drug safety : most drugs withdrawn in recent years had greater health risks for women. United States general accounting office 2001. <https://digital.library.unt.edu/ark:/67531/m2t6c297960/m1/3/> (ultima visualizzazione il 04.09.2024).
- 15**
Sportiello L, Capuano A. Sex and gender differences and pharmacovigilance: a knot still to be untied. Front Pharmacol 2024;15:1397291. doi: 10.3389/fphar.2024.1397291.
- 16**
Holm L, Ekman E, Jorsäter Blomgren K. Influence of age, sex and seriousness on reporting of adverse drug reactions in Sweden. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2017;26(3):335-343. doi: 10.1002/pds.4155. Epub 2017 Jan 10. PMID: 28071845.
- 17**
Watson S, Caster O, Rochon PA, et al. Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century. EClinicalMedicine 2019;17:100188. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.10.001.

Esposizione al litio durante la gravidanza – l’esperienza di un centro regionale di farmacovigilanza

Maja Ratajczak Enselle, Kuntheavy-Roseline Ing Lorenzini, Caroline Samer

Centro regionale di farmacovigilanza, Servizio di farmacologia e tossicologia clinica, Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), Svizzera

Introduzione

Secondo alcune società scientifiche il litio è un agente di 1^a scelta per il trattamento a lungo termine del disturbo bipolare (1–3). Tuttavia, il produttore non ne raccomanda l’uso nel corso della gravidanza (in particolare durante il primo trimestre) (4). Infatti, l’esposizione al litio nel corso della gravidanza è correlata a un aumento del rischio di malformazioni e di complicanze neonatali (secondo alcuni dati il rischio sarebbe correlato alla litemia del neonato) (5), nonché di ospedalizzazione in unità di neonatologia (6).

In generale, come per gli altri stabilizzatori dell’umore, l’interruzione della sua assunzione prima o durante la gravidanza è associata a un aumentato rischio di recidive nelle pazienti affette da disturbo bipolare (7–9). Il tasso di recidiva del disturbo bipolare durante la gravidanza è stimato tra il 23 % e il 71 % a seconda degli autori (10). Di conseguenza, nella pratica clinica talvolta non risulterebbe raccomandato interrompere il trattamento e passare a un altro stabilizzatore dell’umore.

Lo scopo del presente articolo è presentare i dati raccolti dal nostro centro regionale negli ultimi 10 anni sull’uso di litio durante la gravidanza, oltre che una revisione della letteratura scientifica sull’argomento.

Risultati

Tra il 2014 e il 2024 è stato notificato al nostro centro un numero relativamente limitato di casi di esposizione al litio durante la gravidanza (tabella 1).

La correlazione tra gli effetti indesiderati e l’esposizione al litio è di difficile valutazione, soprattutto in presenza di trattamenti concomitanti.

Tra queste notifiche risulta interessante il caso 2023-1, verificatosi mentre la donna era trattata solo con litio, in quanto si sono manifestati diversi effetti indesiderati gravi (in particolare malformazioni), alcuni dei quali non sono stati ancora descritti in relazione al litio.

Notifica del caso 2023-1

Si tratta di una donna di 36 anni, nota dal punto di vista psichiatrico per un disturbo bipolare, stabilizzato grazie al trattamento con litio (Lithiofor®). La paziente ci è stata inviata per una consultazione a 4 settimane di amenorrea (SA) + 6/7. Data la necessità di uno stabilizzatore dell’umore (diversi scompensi in passato) e in considerazione della buona risposta della paziente al litio, si è proseguita tale terapia associandola a un monitoraggio adeguato.

Il trattamento con litio è stato quindi somministrato per l’intera durata della gravidanza, con posologia iniziale di 660 mg 2 volte/giorno, ridotta poi a 990 mg 1 volta/giorno e, infine, a 660 mg 1 volta/giorno da 6 SA fino al parto. L’ecografia eseguita a 34 SA + 5/7 ha evidenziato un polidramnios, in aumento due settimane dopo.

La donna ha partorito a 38 SA + 2/7 per via vaginale, dopo maturazione/provocazione per polidramnios, un bambino del peso di 2710 g (P7). Il ritardo di crescita intrauterina armonica è stato attribuito a una causa placentare. Il neonato ha presentato un buon adattamento neonatale, con un indice di Apgar di 9, 9 e 10 rispettivamente a 1, 5 e 10 minuti, ma a partire da 5 minuti di vita ha sviluppato una sindrome da distress respiratorio e un’ipersalivazione con necessità di aspirazione. Visto che la radiografia mostrava la sonda orogastrica ripiegarsi su sé stessa, è stata diagnosticata un’atresia esofagea di tipo III. Il neonato è stato operato a 1 giorno di vita senza complicazioni post-operatorie maggiori.

L'ecocardiografia eseguita nel contesto di un quadro malformativo a 1 giorno di vita evidenzia un ampio dotto arterioso pervio con shunt sinistro-destro, pressioni polmonari isosistemiche, un forame ovale permeabile (vs. comunicazione interauricolare), un'insufficienza mitralica lieve, una dilatazione lieve dell'orecchietta sinistra e una buona funzione biventricolare. L'esame ecografico cerebrale, midollare e addominale eseguito lo stesso giorno non evidenzia alcuna anomalia ad eccezione di una trombosi parziale non occlusiva del tratto prossimale della vena porta sinistra.

A livello metabolico, in considerazione dell'assunzione di litio da parte della madre, è stata effettuata una valutazione della funzione tiroidea a 1 giorno e poi a 10 giorni di vita, rilevando valori normali per l'età del neonato.

La valutazione della funzione cardiaca a 1 mese di vita evidenzia un'evoluzione favorevole, con chiusura del dotto arterioso e persistenza di un minuscolo forame ovale permeabile. A 4 mesi di vita la valutazione cardiologica è completamente nella norma. Un'ecografia addominale a 3 mesi di vita evidenzia la scomparsa del trombo parziale occlusivo precedentemente visualizzato nel tratto prossimale della vena porta sinistra. L'ecografia addominale a 6 mesi è perfettamente normale, con scomparsa della trombosi della vena porta.

Discussione

Il litio attraversa la placenta e le concentrazioni neonatali e materne sono equivalenti (11).

Il rischio di malformazioni maggiori (MM) legate all'esposizione al litio durante il primo trimestre di gravidanza è un argomento controverso. Negli anni Settanta il litio è stato associato a un aumentato rischio di malformazioni cardiovascolari, in particolare all'anomalia di Ebstein, la cui frequenza tra i bambini nati da madri in terapia con litio nel corso del 1° trimestre di gravidanza era stimata essere fino a 400 volte quella prevista nella popolazione generale, che è nell'ordine di 1/20 000 (12–14). Da allora queste cifre, basate su dati raccolti in un

registro di casi notificati volontariamente, sono state riviste al ribasso (15–19). In letteratura viene descritta una relazione dose-dipendente (15). In condizioni simili, studi prospettici hanno mostrato risultati contraddittori: un primo studio, pubblicato nel 1992, evidenzia l'assenza di un aumento del rischio di MM (17); uno studio più recente conclude attestando un aumento del rischio di MM cardiache (rischio di anomalia di Ebstein stimato allo 0,8 %) (20). In due studi caso-controllo, il primo comprendente 59 bambini con anomalia di Ebstein (16) e il secondo condotto su 25 bambini con anomalia di Ebstein e 44 bambini con atresia della tricuspide (21), nessuna delle madri aveva assunto litio durante la gravidanza. Anche se nel gruppo con anomalia nessun paziente è stato esposto al litio in utero, questi risultati non consentono di escludere l'esistenza di un'associazione. Tuttavia, permettono di concludere che i medicinali non sono i principali fattori eziologici della malformazione della valvola tricuspide, supportando l'ipotesi che l'associazione tra l'anomalia di Ebstein e il litio sia debole. Una metanalisi del 2012 ha concluso che non vi sono argomenti che dimostrino un rischio teratogeno associato al litio (22). Tuttavia, un'ampia metanalisi internazionale multicentrica, che ha esaminato 6 coorti (22 124 gravidanze in pazienti con disturbo dell'umore, di cui 727 con esposizione al litio) e ha raccolto dati di migliore qualità, ha concluso che vi è un aumento del rischio di MM in caso di esposizione durante il primo trimestre (7,4 % rispetto al 4,3 % nelle pazienti non esposte; OR aggregato 1,71, IC 95 %: 1,07–2,72), ma non significativo per quanto riguarda le malformazioni cardiache maggiori (6).

Il trattamento materno con litio fino al parto è stato associato a un maggior rischio di prematurità e macrosomia (23), preeclampsia e polidramnios (24). Le manifestazioni di tossicità neonatale comprendono letargia, ipotonia e cianosi (*floppy infant/baby syndrome*), difficoltà respiratorie, ipoglicemia, diminuzione del riflesso di suzione e del riflesso di Moro, disturbi della tiroide e diabete insipido nefrogeno (5, 25, 26). Questi disturbi sono transitori e di solito scompaiono senza sequele entro 1–2 settimane dalla nascita (il che corrisponde all'eliminazione del litio, più lenta nei neonati rispetto

agli adulti), ad eccezione del diabete insipido nefrogeno, che può persistere fino a 2 mesi (27). L'uso di litio durante la gravidanza potrebbe anche aumentare il rischio di aborto spontaneo (28). In un piccolo studio il tasso di neonati con basso peso alla nascita era maggiore nel gruppo ad alta esposizione al litio rispetto al gruppo scarsamente esposto al litio, ma la differenza era solo prossima alla soglia della significatività (11).

Pertanto, se si verifica una gravidanza durante il trattamento con litio, a causa delle alterazioni della funzionalità renale che accompagnano la gravidanza e il parto è opportuno scegliere la dose efficace più bassa e monitorare regolarmente i livelli ematici di litio, al fine di evitare una tossicità fetale ma anche di garantire l'equilibrio materno (4). Alcune fonti propongono di valutare la litiemia mensilmente, poi ogni settimana nell'ultimo mese di gravidanza (29, 30). Per evitare un'intossicazione nella madre e nel neonato, il trattamento con litio dovrebbe essere interrotto 7–10 giorni prima del termine previsto per il parto (4). Se tuttavia il parto dovesse svolgersi in corso di terapia con litio, è necessario informarne l'équipe del reparto di maternità, per consentire di adeguare la presa in carico del neonato. Subito dopo il parto si deve ripristinare il trattamento con litio alla dose prescritta prima della gravidanza (11, 29).

In letteratura non sono descritti casi di atresia esofagea correlata al litio. In VigiBase (banca dati di farmacovigilanza dell'OMS) è stato riportato un solo caso di trombosi della vena porta in relazione al litio. In seguito al nostro rapporto del marzo 2024, nel luglio 2024 in VigiBase è stato riportato un altro caso di atresia esofagea in un neonato la cui madre aveva ricevuto litio e quetiapina durante la gravidanza (31).

L'atresia esofagea è una malformazione congenita che colpisce circa 1 neonato su 3500 (32). La continuità esofagea risulta interrotta, causando una terminazione cieca che può essere associata a una fistola tracheo-esofagea. La diagnosi viene formulata solitamente poco dopo la nascita, spesso mediante introduzione di un sondino nasogastrico, che non riesce a raggiungere lo stomaco a causa dell'interruzione del canale esofageo. Il

trattamento principale è chirurgico. L'intervento mira a chiudere la fistola tracheo-esofagea e a ricollegare i due segmenti dell'esofago. I tassi di sopravvivenza dopo l'intervento chirurgico sono aumentati notevolmente nel corso dei decenni, raggiungendo attualmente il 90 % (33). L'eziologia dell'atresia esofagea non è stata ancora chiarita, e il contributo dei fattori genetici e ambientali può differire tra i sottotipi di tale malformazione (34). L'atresia esofagea sembra far parte delle malformazioni associate all'embriopatia da metimazolo (carbimazolo) (35, 36).

La trombosi della vena porta (TVP) nei neonati è stata descritta come un evento raro, tuttavia viene diagnosticata sempre più di frequente. Le stime variano da 1 neonato vivo su 100 000 (37) a 36 per 1000 ricoveri in unità di terapia intensiva neonatale (38). La TVP può essere congenita o acquisita a seguito di infiammazione e/o infezione, trauma, disturbi sistemici o cause iatrogene (39). In circa il 50 % dei bambini affetti da TVP non viene identificata alcuna eziologia sottostante. Nel periodo neonatale i pazienti sono generalmente asintomatici. La diagnosi viene formulata con l'ausilio dell'ecografia Doppler. Il trombo si risolve nel 30–70 % dei casi in pochi giorni o mesi (40).

Conclusioni

In previsione di una gravidanza in una donna trattata con litio è essenziale programmare una consultazione preconcezionale per rivalutare la strategia terapeutica e discutere la possibilità di ricorrere a un altro stabilizzatore dell'umore. Infatti, anche se alcuni esperti ritengono che il litio sia il trattamento di prima scelta del disturbo bipolare durante la gestazione (10, 41), conformemente alla relativa informazione sul medicamento tale sostanza non dovrebbe essere somministrata nel periodo gravidico (in particolare durante il primo trimestre). Alcune fonti menzionano in particolare alcuni antipsicotici come la quetiapina in funzione di possibili timoregolatori durante la gravidanza (29, 42). Se, dopo consultazione specialistica, la sospensione della terapia con litio risultasse impossibile a causa dei rischi per l'equilibrio materno, il trattamento dovrà essere continuato alla dose minima efficace, garantendo

controlli prenatali appropriati, comprensivi soprattutto di un monitoraggio periodico dei livelli ematici di litio (4). Questa prudenza è giustificata, poiché studi recenti continuano a evidenziare la presenza di un rischio

aumentato di MM in caso di terapia con litio. La paziente deve essere informata di questi rischi e delle potenziali complicanze per il neonato.

Tabella 1: Notifiche di sospetti effetti indesiderati di medicinali in caso di gravidanza durante il trattamento con litio (n = 10) elaborati dal Centro regionale di farmacovigilanza (CRFV) di Ginevra tra il 2014 e il 2024

Year	Case	Trimester(s) with exposure to lithium	Concomitant treatment	Outcome
2024	2024-1	1st	Aripiprazole; lorazepam; alprazolam; quetiapine	Anembryonic gestation
2023	2023-1	1st, 2nd, 3rd	None	Polyhydramnios, Intrauterine growth retardation, Neonatal respiratory distress, Hypersalivation, Esophageal atresia, Patent ductus arteriosus, Patent foramen ovale, Mitral regurgitation, Portal vein thrombosis
	2023-2	3rd, stop 48h before cesarean section	Quetiapine; lamotrigine; lorazepam	Polyhydramnios, Macrosomia
2020	2020-1	1st, 2nd, 3rd	None or not reported	Normal newborn
	2020-2	1st	None or not reported	Normal newborn
	2020-3	1st, unknown thereafter	Aripiprazole; diazepam; zopiclone	Lost to follow-up
2017	2017-1	1st, 2nd, 3rd	None or not reported	Intrauterine growth retardation, Neonatal hypotonia
	2017-2	1st	Levothyroxine; hydroxyzine; melatonin; zopiclone	Spontaneous abortion
2014	2014-1	1st	Biperiden	Normal newborn
	2014-2	1st	Citalopram; clonazepam; quetiapine; zolpidem	Premature baby

Riferimenti bibliografici

- 1**
Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes TRH, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* Juin 2016;30(6):495-553.
- 2**
Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry.* 1 Déc 2015;49(12):1087-206.
- 3**
Vieta E, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, Goodwin G. A European perspective on the Canadian guidelines for bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2005;7 Suppl 3:73-6.
- 4**
Swissmedic. SwissmedicInfo. [ultima visualizzazione: 11 sett. 2023]. AIPS - ricerca individuale. Disponibile su: <https://www.swissmedicinfo.ch/ViewMonographie>
- 5**
Poels EMP, Bijma HH, Galbally M, Bergink V. Lithium during pregnancy and after delivery: a review. *Int J Bipolar Disord.* 2 Déc 2018;6:26.
- 6**
Munk-Olsen T, Liu X, Viktorin A, Brown HK, Di Florio A, D'Onofrio BM, et al. Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: an international collaborative meta-analysis of six cohort studies. *Lancet Psychiatry.* Août 2018;5(8):644-52.
- 7**
Newport DJ, Stowe ZN, Viguera AC, Calamaras MR, Juric S, Knight B, et al. Lamotrigine in bipolar disorder: efficacy during pregnancy. *Bipolar Disorders.* 2008;10(3):432-6.
- 8**
Deiana V, Chillotti C, Manchia M, Carta P, Bocchetta A, Ardau R, et al. Continuation Versus Discontinuation of Lithium During Pregnancy: A Retrospective Case Series. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* Juin 2014;34(3):407.
- 9**
Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ. Risk of Recurrence of Bipolar Disorder in Pregnant and Nonpregnant Women After Discontinuing Lithium Maintenance. *AJP.* Févr 2000;157(2):179-84.
- 10**
Graham RK, Tavella G, Parker GB. Is there consensus across international evidence-based guidelines for the psychotropic drug management of bipolar disorder during the perinatal period? *J Affect Disord.* 1 Mars 2018;228:216-21.
- 11**
Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ, Ritchie JC, Cohen LS, Stowe ZN. Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry.* Nov 2005;162(11):2162-70.
- 12**
Nora JJ, Nora AH, Toews WH. Letter: Lithium, Ebstein's anomaly, and other congenital heart defects. *Lancet.* 7 Sept 1974;2(7880):594-5.
- 13**
Weinstein MR, Goldfield M. Cardiovascular malformations with lithium use during pregnancy. *Am J Psychiatry.* Mai 1975;132(5):529-31.
- 14**
Schou M, Goldfield MD, Weinstein MR, Villeneuve A. Lithium and Pregnancy—I, Report from the Register of Lithium Babies. *Br Med J.* 21 Avr 1973;2(5859):135-6.
- 15**
Patorno E, Huybrechts KF, Bateman BT, Cohen JM, Desai RJ, Mogun H, et al. Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations. *N Engl J Med.* 8 Juin 2017;376(23):2245-54.
- 16**
Zalzman E, Koren G, Einarson T, Freedom RM. A case-control study on the association between first trimester exposure to lithium and Ebstein's anomaly. *Am J Cardiol.* 15 Mars 1990;65(11):817-8.
- 17**
Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, Ceolin L, Kaur P, Sahn D, et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet.* 29 Févr 1992;339(8792):530-3.
- 18**
Reis M, Källén B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol.* Juin 2008;28(3):279-88.
- 19**
Källén B, Tandberg A. Lithium and pregnancy. A cohort study on manic-depressive women. *Acta Psychiatr Scand.* Août 1983;68(2):134-9.
- 20**
Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E, Finkel-Pekarsky V, Arnon J, Kennedy D, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. *Am J Psychiatry.* Juill 2014;171(7):785-94.
- 21**
Källén B. Comments on teratogen update: Lithium. *Teratology.* Déc 1988;38(6):597-597.
- 22**
McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 25 Févr 2012;379(9817):721-8.
- 23**
Hastie R, Tong S, Hiscock R, Lindquist A, Lindström L, Wikström AK, et al. Maternal lithium use and the risk of adverse pregnancy and neonatal outcomes: a Swedish population-based cohort study. *BMC Med.* 2 Déc 2021;19:291.
- 24**
Oyebode F, Rastogi A, Berrisford G, Coccia F. Psychotropics in pregnancy: safety and other considerations. *Pharmacol Ther.* Juill 2012;135(1):71-7.
- 25**
Pinelli JM, Symington AJ, Cunningham KA, Paes BA. Case report and review of the perinatal implications of maternal lithium use. *Am J Obstet Gynecol.* Juill 2002;187(1):245-9.
- 26**
Kozma C. Neonatal toxicity and transient neurodevelopmental deficits following prenatal exposure to lithium: Another clinical report and a review of the literature. *Am J Med Genet A.* 1 Févr 2005;132A(4):441-4.

- 27**
Mizrahi EM, Hobbs JF, Goldsmith DI. Nephrogenic diabetes insipidus in transplacental lithium intoxication. *The Journal of Pediatrics*. 1 Mars 1979;94(3):493-5.
- 28**
Poels EMP, Kamperman AM, Vreeker A, Gilden J, Boks MP, Kahn RS, et al. Lithium Use during Pregnancy and the Risk of Miscarriage. *J Clin Med*. 11 Juin 2020;9(6):1819.
- 29**
CRAT [Internet]. [ultima visualizzazione: 2 sett. 2024]. Disponibile su: <https://www.lecrat.fr/>
- 30**
NICE [Internet]. NICE; 2014 [ultima visualizzazione: 23 sett. 2024]. Recommendations | CG192 | Indicators. Disponibile su: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/chapter/recommendations>
- 31**
VigiBase [Internet]. [ultima visualizzazione: 2 sett. 2024]. Disponibile su: <https://vigilyze.who-umc.org/>
- 32**
Sfeir R, Michaud L, Salleron J, Gottrand F. Epidemiology of esophageal atresia. *Dis Esophagus*. 2013;26(4):354-5.
- 33**
Sfeir R, Bonnard A, Khen-Dunlop N, Auber F, Gelas T, Michaud L, et al. Esophageal atresia: data from a national cohort. *J Pediatr Surg*. Août 2013;48(8):1664-9.
- 34**
Felix JF, de Jong EM, Torfs CP, de Klein A, Rottier RJ, Tibboel D. Genetic and environmental factors in the etiology of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula: an overview of the current concepts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. Sept 2009;85(9):747-54.
- 35**
Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, Mammi I, Basile RT, Tenconi R. Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *Am J Med Genet*. 5 Mars 1999;83(1):43-6.
- 36**
Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo PP, Cournot MP, Benedicenti F, Reuvers M, et al. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology*. Nov 2001;64(5):262-6.
- 37**
Heller C, Schobess R, Kurnik K, Junker R, Günther G, Kreuz W, et al. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: role of prothrombotic risk factors – a multicentre case–control study. *British Journal of Haematology*. 2000;111(2):534-9.
- 38**
Morag I, Epelman M, Daneman A, Moineddin R, Parvez B, Shechter T, et al. Portal vein thrombosis in the neonate: Risk factors, course, and outcome. *The Journal of Pediatrics*. Juin 2006;148(6):735-9.
- 39**
Albers BK, Khanna G. Vascular Anomalies of the Pediatric Liver. *RadioGraphics*. Mai 2019;39(3):842-56.
- 40**
Williams S, Chan AKC. Neonatal portal vein thrombosis: Diagnosis and management. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 1 Déc 2011;16(6):329-39.
- 41**
Gentile S. Lithium in pregnancy: the need to treat, the duty to ensure safety. *Expert Opinion on Drug Safety*. 1 Mai 2012;11(3):425-37.
- 42**
Embryotox - Lithiumsalze [Internet]. [ultima visualizzazione: 26 sett. 2024]. Disponibile su: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/ansicht/medikament/lithiumsalze>

Sindrome di Brugada: il caso del bupropione

Frédérique Rodieux, Stephanie Storre

Divisione Sicurezza dei medicinali, Swissmedic, Berna, Svizzera

La sindrome di Brugada è una rara affezione cardiaca dovuta a un'alterata ripolarizzazione cardiaca. Si manifesta con anomalie specifiche dell'elettrocardiogramma (ECG) e un caratteristico soprasslivellamento del segmento ST nelle derivazioni precordiali di destra. Questo soprasslivellamento è associato a reperti di blocco di branca destra in assenza di anomalie strutturali cardiache, disturbi elettrolitici o ischemia miocardica. I pazienti affetti da questa sindrome presentano un alto rischio di tachicardia ventricolare polimorfa e di fibrillazione ventricolare, che possono portare a sincopi e talvolta a morte improvvisa. La prevalenza nella popolazione è difficile da stimare. La sintomatologia clinica è molto varia e il suo rilevamento è difficoltoso, soprattutto perché in genere queste aritmie si verificano a riposo o durante il sonno, piuttosto che durante lo sforzo fisico. L'età di insorgenza dei primi sintomi ha una grande variabilità: dai 2 agli 84 anni, con una media di circa 40 anni. La malattia colpisce più gli uomini che le donne. La diagnosi della sindrome di Brugada si basa essenzialmente sul rilevamento delle caratteristiche anomalie elettrocardiografiche. In alcuni casi può essere necessario un test di provocazione con somministrazione di inibitori dei canali del sodio come la flecainide, per smascherare il tipico fenotipo elettrocardiografico e confermare la diagnosi (1, 2).

Le cause della sindrome di Brugada possono essere diverse. Si tratta principalmente di una malattia ereditaria a penetranza variabile. A questa sindrome sono state associate varianti geniche in una ventina di geni diversi, la maggior parte delle quali (tra il 15 e il 25 %) dovuta a mutazioni del gene *SCN5A*, che codifica per una subunità del canale del sodio cardiaco. In letteratura non è di frequente riscontro la dimostrazione di una causalità diretta, ma si riporta un crescente numero di medicinali ritenuti correlati all'induzione o allo smascheramento di manifestazioni elettrocardiografiche e aritmiche della sindrome di Brugada. Tra questi

medicamenti sono spesso menzionati alcuni antiaritmici, in particolare quelli che bloccano i canali del sodio, in quanto sarebbero in grado di esacerbare le anomalie dell'ECG caratteristiche di questa sindrome. Sebbene i meccanismi responsabili sottostanti non siano ancora chiariti, la stragrande maggioranza dei medicinali imputabili ha la capacità di bloccare i canali del sodio cardiaci (INa). Questo blocco potrebbe essere un fattore chiave nella comparsa delle anomalie dell'ECG osservate in pazienti con sensibilità individuale, forse a causa di una disfunzione latente dei canali ionici simile a quella che si osserva nella sindrome del QT lungo indotta da medicinali. La sospensione dei medicinali fa parte delle strategie di gestione, efficaci nella maggior parte dei casi di sindrome di Brugada indotta da medicinali (3–6).

Swissmedic garantisce un aggiornamento regolare delle informazioni professionali dei medicinali per i quali sono necessari adeguamenti, sulla base dei dati tratti dalla letteratura e dei rapporti di farmacovigilanza. Di recente sono emersi nuovi dati, in particolare riguardanti il bupropione.

Il bupropione è un inibitore selettivo della ricaptazione neuronale delle catecolamine noradrenalina e dopamina, con un effetto minimo sulla ricaptazione della serotonina. Il suo esatto meccanismo d'azione nell'aiuto alla cessazione del fumo non è completamente chiarito. In Svizzera è indicato per il trattamento degli episodi depressivi (Wellbutrin XR®) e per il trattamento della dipendenza da nicotina (Zyban®). Di recente sono stati riportati in letteratura e nelle banche dati di farmacovigilanza casi di sindrome di Brugada indotti dal bupropione, molti dei quali con *dechallenge* positivi, che suggerirebbero un nesso di causalità (7–9). Inoltre, sebbene il meccanismo elettrofisiologico non sia definito, dal momento che il bupropione è stato

associato a effetti sui canali del sodio cardiaci (INa), si ipotizza che il blocco di questi canali comporti un'induzione o uno smascheramento della sindrome di Brugada (10). Questi dati hanno spinto diverse autorità competenti, tra cui Swissmedic e l'EMA, a richiedere un aggiornamento delle informazioni sul medicamento (informazione professionale e informazione destinata ai pazienti), al fine di informare gli operatori sanitari e i pazienti. L'EMA e Swissmedic hanno incluso questa informazione nella rubrica «*Avvertenze e misure precauzionali*», mentre la FDA ha fatto lo stesso nella sua sezione «*Effetti indesiderati*».

Questo aggiornamento è effettivo nelle ultime versioni attualizzate delle informazioni sul medicamento (informazione professionale e informazione destinata ai pazienti) di Zyban® e Wellbutrin®, disponibili su swiss-medinfo.ch.

È imperativo che i pazienti affetti da sindrome di Brugada segnalino questa condizione prima di qualsiasi prescrizione di medicinali. Inoltre, è parimenti essenziale che gli operatori sanitari abbiano accesso a informazioni aggiornate regolarmente. Questo non solo per poter sospendere rapidamente la somministrazione di qualsiasi medicamento sospetto nel caso si manifesti una sindrome di Brugada, ma anche per evitare la prescrizione di medicinali potenzialmente pericolosi in questi pazienti e per considerare, ove possibile, alternative terapeutiche appropriate.

Questi aggiornamenti costanti delle informazioni sul medicamento consentono non solo di aumentare la sicurezza dei pazienti affetti da sindrome di Brugada, ma anche di migliorare l'efficacia complessiva della loro assistenza medica.

Notifica di effetti indesiderati

La notifica di casi di sospetti effetti indesiderati di medicinali è uno dei pilastri centrali della sicurezza dei medicinali. Queste notifiche contribuiscono in modo decisivo all'identificazione precoce dei potenziali rischi dei medicinali e al monitoraggio continuo del rapporto rischi/benefici di tutti i medicinali disponibili.

Gli operatori sanitari sono invitati a notificare a Swissmedic gli effetti collaterali gravi e/o fino allora sconosciuti attraverso il portale di vigilanza e di notifica elettronica [ELVIS](#).

Riferimenti bibliografici

- 1**
Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Sarquella-Brugada G, Brugada R. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Aug 28;72(9):1046-1059. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.037. PMID: 30139433
- 2**
Alings M, Wilde A. «Brugada» syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation*. 1999 Feb 9;99(5):666-73. doi: 10.1161/01.cir.99.5.666. PMID: 9950665.
- 3**
Sieira J, Ciconte G, Conte G, de Asmundis C, Chierchia GB, Baltogiannis G, Di Giovanni G, Saitoh Y, Casado-Arroyo R, Juliá J, La Meir M, Wellens F, Wauters K, Pappaert G, Brugada P. Long-term prognosis of drug-induced Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2017 Oct;14(10):1427-1433. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.04.044. Epub 2017 May 4. PMID: 28479512.
- 4**
Shimizu W. Acquired forms of the Brugada syndrome. *J Electrocardiol*. 2005 Oct; 38(4 Suppl):22-5. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2005.06.005. PMID: 16226070.
- 5**
Konigstein M, Rosso R, Topaz G, Postema PG, Friedensohn L, Heller K, Zeltser D, Belhassen B, Adler A, Viskin S. Drug-induced Brugada syndrome: Clinical characteristics and risk factors. *Heart Rhythm*. 2016 May;13(5):1083-1087. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.03.016. PMID: 27131070.
- 6**
Yap YG, Behr ER, Camm AJ. Drug-induced Brugada syndrome. *Europace*. 2009 Aug;11(8):989-94. doi: 10.1093/europace/eup114. Epub 2009 May 29. PMID: 19482855.
- 7**
Alampay MM, Haigney MC, Flanagan MC, Perito RM, Love KM, Grammer GG. Transcranial magnetic stimulation as an antidepressant alternative in a patient with Brugada syndrome and recurrent syncope. *Mayo Clin Proc*. 2014 Nov;89(11):1584-7. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.08.010. Epub 2014 Nov 3. PMID: 25444490.
- 8**
Ketenci M, Way H, Estep Z, Ehinmisan A, Homayounrooz F, Kathryn Mitra K, Lader J. Abstract 15984: Toxic Twist: A Case of Bupropion Induced Brugada Syndrome. *Circulation*. 2023;148:A15984
- 9**
Reactions Weekly. «Bupropion may unmask Brugada syndrome and lead to sudden death.» *Reactions Weekly*, vol. 1959, 2023, p. 3, doi:10.1007/s40278-023-40175-0.
- 10**
Caillier B, Pilote S, Castonguay A, Patoine D, Ménard-Desrosiers V, Vigneault P, Hreiche R, Turgeon J, Daleau P, De Koninck Y, Simard C, Drolet B. QRS widening and QT prolongation under bupropion: a unique cardiac electrophysiological profile. *Fundam Clin Pharmacol*. 2012 Oct;26(5):599-608. doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00953.x. Epub 2011 May 30. PMID: 21623902.

Rafforzamento delle avvertenze sui rischi legati all'uso eccessivo di SABA

Emilie Stauffer, Stephanie Storre, Frédérique Rodieux

Divisione Sicurezza dei medicinali, Swissmedic, Berna, Svizzera

L'asma è una malattia cronica caratterizzata da infiammazione, iperreattività e ostruzione delle vie aeree, con conseguenti episodi ricorrenti di sintomi respiratori. L'asma colpisce tra l'1 e il 29 % della popolazione a seconda dei Paesi considerati, per un totale di circa 300 milioni di persone in tutto il mondo (1). In Svizzera la prevalenza dell'asma è di circa il 7 % (2), rendendola una delle malattie croniche più frequenti.

La gestione dell'asma mira a controllarne i sintomi, prevenirne le esacerbazioni e migliorare la qualità di vita dei pazienti. Si basa principalmente sulla valutazione e sulla classificazione della severità della malattia, consentendo così di adattare il trattamento in modo appropriato e personalizzato. Dal punto di vista farmacologico, il trattamento comprende medicinali di base volti a controllare la malattia a lungo termine e a prevenire le crisi, associati a trattamenti di riserva (o di emergenza) in caso di esacerbazione. Il trattamento farmacologico dell'asma si basa fundamentalmente su due principali classi di medicinali: i corticosteroidi, il più delle volte per via inalatoria (CSI), la cui azione mira ad attenuare l'infiammazione delle vie respiratorie e a diminuirne la sensibilità agli agenti irritanti, e i β 2-agonisti, che esercitano un effetto broncodilatatore. Nell'asma si utilizzano due tipi principali di β 2-agonisti: quelli a lunga durata d'azione (LABA), come il formoterolo e il salmeterolo, e quelli a breve durata d'azione (SABA), come il salbutamolo, il fenoterolo e la terbutalina, che sono efficaci per alleviare rapidamente i sintomi acuti.

Oltre a questi trattamenti, vengono utilizzate diverse altre classi di medicinali: gli anticolinergici, analogamente usati per le loro proprietà broncodilatatrici; gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni, che contribuiscono a ridurre l'infiammazione; gli stabilizzatori dei

mastociti, il cui ruolo è quello di prevenire le reazioni infiammatorie e, infine, le metilxantine e gli immunomodulatori, per i casi di asma severa refrattaria alle terapie convenzionali.

Le raccomandazioni per la gestione dell'asma sono aggiornate regolarmente dalle società scientifiche, tra cui la *Global Initiative for Asthma* (GINA), allo scopo di integrare le nuove evidenze scientifiche e migliorare la diagnosi e la terapia dell'asma.

Per molti anni il trattamento con soli SABA ha costituito la comune prassi nella gestione dell'asma. Questo approccio terapeutico si fondava sulla capacità dei SABA di ottenere un rapido sollievo dai sintomi dell'asma. L'efficacia dei SABA ha favorito il consolidarsi di un'errata percezione di sicurezza nonché il sottoutilizzo della terapia antinfiammatoria di mantenimento a favore dei SABA.

Tuttavia, sebbene i SABA allevino rapidamente i sintomi dell'asma, non ne trattano l'infiammazione sottostante. Al contrario, esiste il rischio che mascherino il processo infiammatorio, ritardando così l'avvio di un trattamento appropriato. Inoltre, un uso eccessivo di SABA può non solo causare effetti collaterali come tremori, palpitazioni e tachicardia, ma anche, secondo i risultati di diversi studi e in particolare dello studio retrospettivo globale del programma SABINA (*SABA Use In Asthma*), essere associato a una ridotta espressione dei recettori β 2 e a un aumento del rischio di scarso controllo dei sintomi, di esacerbazione dell'asma e di mortalità, sia nei bambini (5) che negli adulti (6–11). Il sovrautilizzo di SABA può essere un segno di scarso controllo dell'asma, per cui richiede una rivalutazione della terapia di base da parte di un medico. L'uso di un CSI associato a formoterolo

«al bisogno» è supportato dai dati provenienti da diversi studi randomizzati controllati, da una revisione sistematica della letteratura e da una metanalisi (12–15).

Società scientifiche come la GINA hanno integrato diverse modifiche nei protocolli per la gestione dell'asma nei loro recenti aggiornamenti. In particolare, sul piano farmacologico non raccomandano più l'utilizzo di soli SABA per il trattamento di emergenza (3, 4). Swissmedic, analogamente all'Agenzia europea per i medicinali (EMA), ha richiesto l'aggiornamento delle informazioni sul medicamento (informazione professionale e informazione destinata ai pazienti) dei prodotti contenenti SABA, al fine di informare pazienti e operatori sanitari dei potenziali pericoli legati a un loro sovrautilizzo.

Nelle informazioni sul medicamento della terbutalina i rischi sono già descritti, motivo per cui di recente è stato necessario un aggiornamento solo per i preparati contenenti salbutamolo per uso inalatorio. Ora tutti i monopreparati con SABA per uso inalatorio omologati in Svizzera per il trattamento dell'asma contengono un'avvertenza che informa

- dei rischi di grave esacerbazione e di mortalità connessi al sovrautilizzo di una monoterapia con SABA;
- della necessità di proseguire la regolare terapia antinfiammatoria (ad es. i corticosteroidi per via inalatoria);
- del fatto che la necessità di aumentare l'utilizzo di SABA può indicare un trattamento subottimale o un peggioramento dell'asma, e richiede una consultazione medica volta soprattutto a rivalutare il regime terapeutico.

I costanti aggiornamenti delle informazioni sul medicamento, basati sulle evidenze più recenti, sono essenziali per consentire agli operatori sanitari e ai pazienti di prendere decisioni più informate sui trattamenti e garantire un'adeguata assistenza medica, ottimizzando la gestione della malattia.

Notifica di effetti indesiderati

La notifica di casi di sospetti effetti indesiderati di medicinali da parte degli operatori sanitari è uno dei pilastri centrali della sicurezza dei medicinali. Queste notifiche contribuiscono in modo decisivo all'identificazione precoce dei potenziali rischi dei medicinali e al monitoraggio continuo del rapporto rischi/benefici di tutti i medicinali disponibili. Ciò vale in particolare per la segnalazione di effetti indesiderati gravi e/o sconosciuti, la cui notifica è obbligatoria ai sensi dell'art. 59 della legge sugli agenti terapeutici (LATer).

Gli operatori sanitari sono invitati a notificare a Swissmedic gli effetti collaterali gravi e/o fino allora sconosciuti attraverso il portale di vigilanza e di notifica elettronica [ELViS](#).

Glossario

CSI	corticosteroidi inalatori
EMA	Agenzia europea per i medicinali (<i>European Medicines Agency</i>)
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
LABA	β 2-agonisti a lunga durata d'azione (<i>long acting β2 agonists</i>)
SABA	β 2-agonisti a breve durata d'azione (<i>short acting β2 agonists</i>)
SABINA	SABA Use In Asthma

Riferimenti bibliografici

- 1** Global Initiative for Asthma GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Update 2024, available on <https://ginasthma.org/2024-report/>
- 2** Masoli M, Fabian D, et al., for the Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004 May;59(5):469-78. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
- 3** Global Initiative for Asthma GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019, available on <https://ginasthma.org/archived-reports/>
- 4** Global Initiative for Asthma GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022, available on <https://ginasthma.org/archived-reports/>
- 5** Melén E, Nwaru BI, et al. Short-acting β_2 -agonist use and asthma exacerbations in Swedish children: A SABINA Junior study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022 Nov;33(11):e13885. doi: 10.1111/pai.13885.
- 6** Bloom CI, Cabrera C, et al. Asthma-Related Health Outcomes Associated with Short-Acting β_2 -Agonist Inhaler Use: An Observational UK Study as Part of the SABINA Global Program. *Adv Ther*. 2020 Oct;37(10):4190-4208. doi: 10.1007/s12325-020-01444-5. Epub 2020 Jul 27.
- 7** Nwaru BI, Ekström M, et al. Overuse of short-acting β_2 -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J*. 2020 Apr 16;55(4):1901872. doi: 10.1183/13993003.01872-2019.
- 8** Noorduyt SG, Qian C, et al. SABA use as an indicator for asthma exacerbation risk: an observational cohort study (SABINA Canada). *ERJ Open Res*. 2022 Sep 26;8(3):00140-2022. doi: 10.1183/23120541.00140-2022.
- 9** Quint JK, Arnetorp S, et al., SABINA North American and European Study contributors. Short-Acting Beta-2-Agonist Exposure and Severe Asthma Exacerbations: SABINA Findings From Europe and North America. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Sep;10(9):2297-2309.e10. doi: 10.1016/j.jaip.2022.02.047. Epub 2022 Mar 29.
- 10** Bateman ED, Price DB, et al. Short-acting β_2 -agonist prescriptions are associated with poor clinical outcomes of asthma: the multi-country, cross-sectional SABINA III study. *Eur Respir J*. 2022 May 5;59(5):2101402. doi: 10.1183/13993003.01402-2021.
- 11** Stanford RH, Shah MB, et al. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012 Dec;109(6):403-7. doi: 10.1016/j.anai.2012.08.014. Epub 2012 Oct 1.
- 12** Crossingham I, Turner S, et al. Combination fixed-dose β agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma: a Cochrane systematic review. *BMJ Evid Based Med*. 2022 Jun;27(3):178-184. doi: 10.1136/bmjebm-2021-111764. Epub 2021 Jul 19.
- 13** O'Byrne PM, FitzGerald JM, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018 May 17;378(20):1875-1876. doi: 10.1056/NEJMoa1715274.
- 14** Bateman ED, Reddel HK, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018 May 17;378(20):1877-1887. doi: 10.1056/NEJMoa1715275.
- 15** Hardy J, Baggott C, et al., PRACTICAL study team. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Sep 14;394(10202):919-928. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31948-8. Epub 2019 Aug 23. Erratum in: *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1422. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30982-X.

Errori terapeutici associati a basse dosi di metotressato: analisi delle notifiche spontanee a seguito della comunicazione diretta agli operatori sanitari del 2016

Irene Scholz, Thomas Stammschulte

Divisione Sicurezza dei medicinali, Swissmedic, Berna, Svizzera

Nonostante le avvertenze nelle informazioni sul medicamento (1) e diversi articoli pubblicati in passato (2, 3, 4), hanno continuato a verificarsi errori terapeutici come il sovradosaggio accidentale di metotressato (Mtx) in caso di somministrazione a basso dosaggio. Pertanto, nel 2016 sono state introdotte in Svizzera misure di minimizzazione del rischio rafforzate (RMM, *risk minimisation measures*), pubblicate in una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC, *Direct Healthcare Professional Communication*) (5). Queste includevano schede per il paziente, un'etichetta adesiva sulle confezioni esterne o una sovrastampa fissa e massime avvertenze («boxed warnings») nell'informazione professionale e nell'informazione destinata ai pazienti. Inoltre, gli ospedali e gli istituti di cura sono stati invitati a nominare un professionista che fosse responsabile del controllo di tutte le prescrizioni di metotressato a basso dosaggio prima del loro rilascio. In più è stata raccomandata l'adozione del principio dei quattro occhi. Riconosciuta l'importanza di valutare l'impatto delle misure di minimizzazione del rischio, il nostro studio mirava a identificare e ad analizzare i casi di errori terapeutici notificati dopo l'implementazione di queste misure rafforzate.

Abbiamo valutato le notifiche di sospetti effetti indesiderati di medicinali (ICSR, *Individual Case Safety Report*) della banca dati di Swissmedic in cui l'Mtx era un prodotto sospetto e/o interagente. Abbiamo incluso le notifiche fino al 31 dicembre 2023, con particolare attenzione a quelle presentate dopo l'emissione della DHPC nel luglio 2016. Le ICSR contenenti almeno un errore terapeutico tra gli eventi avversi/effetti indesiderati di medicinali (EA/EI) codificati (quesito MedDRA standardizzato «errori terapeutici», ricerca ristretta) sono state ulteriormente analizzate.

Nel periodo successivo al luglio 2016 Swissmedic ha ricevuto un totale di 807 notifiche con Mtx a basso dosaggio. In seguito alla deduplicazione, sono stati identificati 179 (22,2 %) casi comprendenti errori terapeutici. La maggior parte dei casi è stata notificata da operatori sanitari (n = 160, 89 %). I pazienti erano di sesso femminile nel 52,2 % (n = 94) delle ICSR e di sesso maschile nel 33,3 % (n = 60) dei casi (sesso non noto in 25 ICSR, 14,0 %). L'età variava da 14 a 90 anni (mediana: 52 anni). La metà delle ICSR è stata classificata come grave (n = 90). In dodici casi (6,7 %) è stato riportato un esito fatale. In circa il 58 % (n = 104) dei casi è stato segnalato almeno un EI, oltre a un errore terapeutico.

Le 179 notifiche contenevano un totale di 559 EI. Gli effetti indesiderati più comuni sono visualizzati nella [figura 1](#). La maggior parte degli errori terapeutici notificati si è verificata in ambiente ambulatoriale (n = 151, 84,4 %), 25 casi (13,9 %) sono stati registrati in ambiente stazionario (comprendente anche centri di riabilitazione e case di riposo) e in 3 notifiche le circostanze non erano chiare.

Un terzo degli errori (n = 61, 34 %) era correlato alla manipolazione delle iniezioni di Mtx con conseguente sottodosaggio. Nel 41 % (n = 74) dei casi si è verificato un sovradosaggio a causa di un errore di prescrizione, di un malinteso del paziente in merito all'intervallo di assunzione, di un'interazione farmaco-farmaco o di un omesso aggiustamento della posologia in presenza di funzionalità renale compromessa ([tabella 1](#)).

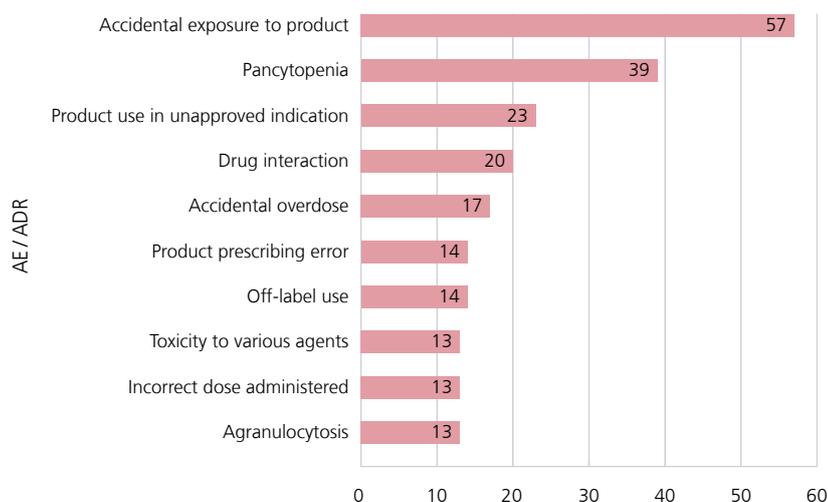


Figura 1: Classifica degli EA/EI più comuni nelle ICSR con errori terapeutici e metotressato (numero totale di EA/EI n = 559)

Tabella 1: Tipo di errori terapeutici per ambiente ambulatoriale e stazionario

Outpatient (n=151)	n	Inpatient (n=25)	n
Accidental exposure through handling error by patient (injection)	61	Prescribing error in hospital	20
Unapproved indication	26	Prescribing error in retirement home/rehabilitation centre	4
Drug-drug interaction by adding a new medication	22	Drug-drug interaction by adding a new medication	1
Prescribing error (physician)	14		
Accidental overdose by patient (intake)	13		
No adaptation to reduced kidney function	8		
Wrong technique in usage process	7		

Dal 1993 Swissmedic ha ricevuto 1702 notifiche riguardanti l'Mtx, tra cui 118 casi con esito fatale, indipendentemente dal fatto che sia stato notificato un errore terapeutico (figura 2). La tendenza a un maggior numero di notifiche annuali dopo il 2016 può essere un indice di una maggiore consapevolezza.

Gli effetti indesiderati più comunemente notificati nei casi fatali sono stati pancytopenia, sepsi e agranulocitosi (figura 3).

Nonostante diverse ulteriori misure di minimizzazione del rischio, tra cui una DHPC, dal 2016 è stato notificato a Swissmedic un numero preoccupante di errori terapeutici in associazione con Mtx. I nostri risultati mostrano che gli errori si verificano sia in ambiente ambulatoriale che stazionario e possono influenzare tutte le fasi del processo terapeutico.

Number of ICSRs

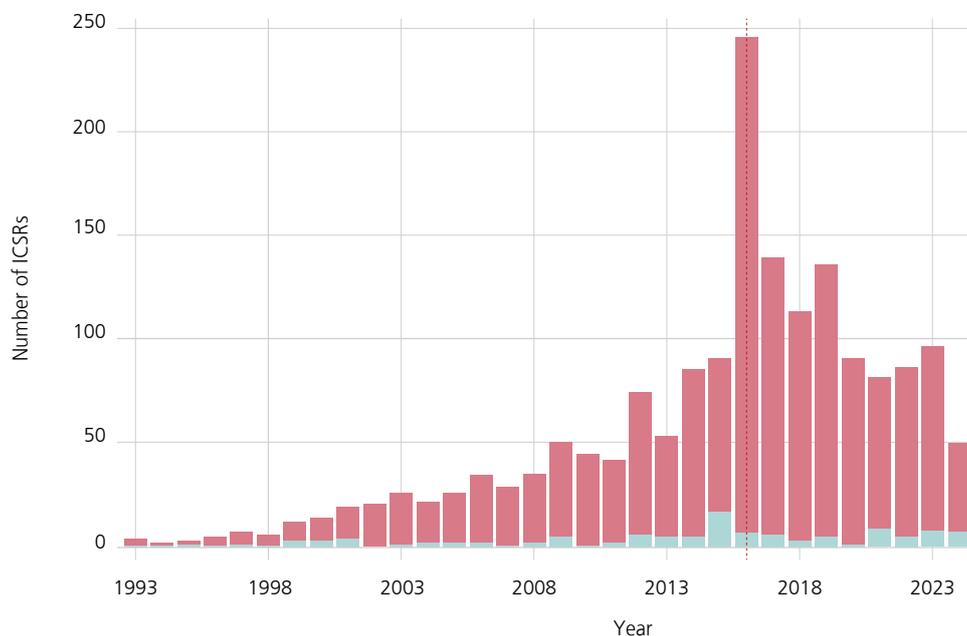


Figura 2: Numero di ICSR relative all’Mtx dal 1993. La porzione blu delle colonne rappresenta i casi fatali. La linea rossa indica la pubblicazione della DHPC nel 2016

I nostri risultati sono coerenti con un sondaggio condotto in cinque Paesi dell’UE, in cui è stato dimostrato che le misure di minimizzazione del rischio correlato all’Mtx a basso dosaggio non sono efficaci nei confronti di tutti gli endpoint costituiti da consapevolezza, conoscenze e comportamento autodichiarato in prescrittori, farmacisti e pazienti (6).

Swissmedic ha pubblicato un promemoria sui rischi dell’Mtx nell’aprile 2024 (7). Tuttavia, alla luce dei risultati delle indagini sull’efficacia delle ampie misure adottate finora, si dovrebbe valutare se siano necessarie ulteriori misure e come potrebbero essere definite.

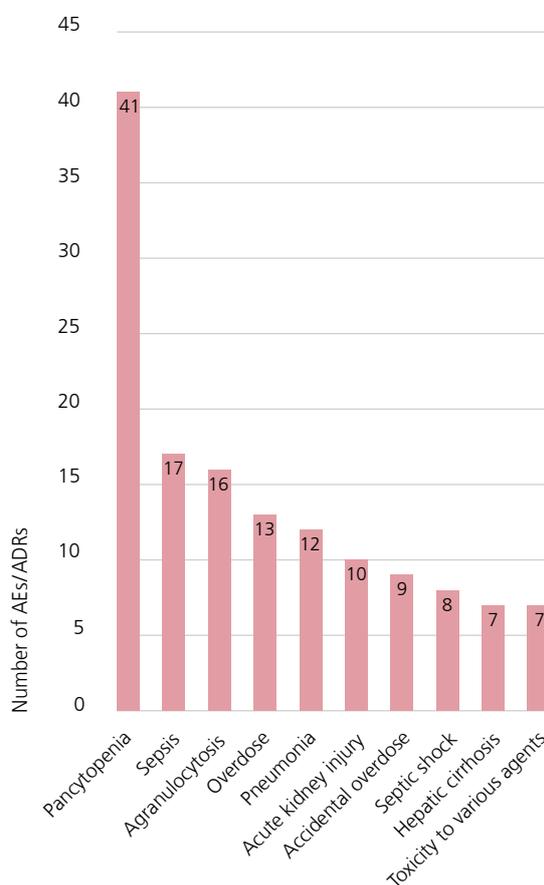


Figura 3: Classifica degli effetti indesiderati più comunemente riportati nelle notifiche fatali relative a basse dosi di Mtx

Riferimenti bibliografici

- 1**
www.swissmedicinfo.ch
Informazioni sui medicinali (medicamenti per uso umano)
- 2**
Hirsch, Stefanie; Ahrenstorf, Gerrit; Schmidt, Reinhold E.; Klintschar, Michael. Methotrexat: Todesfälle durch falsche Dosis. Dtsch Arztebl 2020; 117(3): A-76 / B-68 / C-64
- 3**
Grissinger M. Severe Harm and Death Associated With Errors and Drug Interactions Involving Low-Dose Methotrexate. P T. 2018 Apr;43(4):191-248. PMID: 29622936; PMCID: PMC5871236.
- 4**
Moore TJ, Walsh CS, Cohen MR. Reported medication errors associated with methotrexate. Am J Health Syst Pharm. 2004 Jul 1;61(13):1380-4. doi: 10.1093/ajhp/61.13.1380. PMID: 15287234.
- 5**
DHPC sul metotressato a basso dosaggio, disponibile in francese, tedesco e inglese su <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/it/home/medicamenti-per-uso-umano/sorveglianza-del-mercato/health-professional-communication--hpc-/archivio/dhpc--methotrexate-a-faible-dose-en-cas-de-polyarthrite-rhumato.html>
- 6**
Lysen T, Karimi L, Wang M, Singh S, Toussi M. Impact of European Union label changes to avoid inadvertent use of medicinal products containing methotrexate for once-weekly administration: A survey amongst prescribers, pharmacists and patients on awareness, knowledge, and behaviour. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2024; 33(1):e5692.
- 7**
<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/it/home/medicamenti-per-uso-umano/sorveglianza-del-mercato/farmacovigilanza/vigilance-news/ueberdosierung-methotrexat.html>

Regulatory

Il resoconto automatizzato revisionato nella banca dati FV di Swissmedic

Tugce Akyüz, Victoria Ahnert, Thomas Stammschulte

Divisione Sicurezza dei medicinali, Swissmedic, Berna, Svizzera

Introduzione

Il resoconto del caso è una componente essenziale di una notifica di sospetti effetti indesiderati di medicinali (*Individual Case Safety Report, ICSR*). Dovrebbe fungere da riepilogo completo e autonomo di tutte le informazioni cliniche rilevanti e delle informazioni correlate, ovvero le caratteristiche del paziente, i dettagli della terapia, l'anamnesi medica, il decorso clinico degli eventi, la diagnosi e gli effetti indesiderati del medicamento, inclusi l'esito, i risultati di laboratorio (con indicazione degli intervalli di norma) e qualsiasi altra informazione che supporti o confuti un effetto indesiderato del medicamento (1).

La linea guida E2B(R3) dell'ICH specifica la struttura della notifica di un caso per la trasmissione elettronica. Termini come effetti indesiderati del medicamento, indicazioni e condizioni mediche nel resoconto dovrebbero corrispondere accuratamente agli appropriati elementi dati dell'E2B dell'ICH (1).

In questo articolo presentiamo il resoconto automatizzato che abbiamo sviluppato per le notifiche post-marketing dei casi presso l'unità di farmacovigilanza di Swissmedic, in collaborazione con il fornitore di software del sistema della nostra banca dati. Illustriamo il nostro obiettivo principale e sottolineiamo l'importanza di un resoconto del caso sufficientemente dettagliato e allo stesso tempo di facile lettura. Il resoconto automatizzato è attualmente utilizzato per le notifiche di casi presentate direttamente a Swissmedic da operatori sanitari o pazienti. Le notifiche di casi da parte dei titolari dell'omologazione contengono già i resoconti del caso preparati dai rispettivi mittenti.

Resoconto del caso

Lo standard ICH E2B(R3) adottato dall'ICH per la trasmissione elettronica delle ICSR prevedeva la trasmissione di un resoconto sintetico del caso con testo completamente libero. Il campo per il resoconto del caso (H.1) richiede una descrizione mirata, fattuale e chiara del caso e consente di inserire 100 000 caratteri.

Il resoconto del caso è uno strumento essenziale in farmacovigilanza, perché funge da breve riassunto di una ICSR e può svolgere un ruolo cruciale nei processi di segnalazione. Un resoconto ben scritto e completo è necessario per una valutazione valida e rapida di un singolo caso. Mentre i dati in forma tabellare (*line-listing data*) forniscono anche informazioni analizzabili quantitativamente sulle notifiche di casi, un resoconto del caso offre informazioni più approfondite sul singolo caso e contestualizza i termini codificati. Per lo stesso motivo, la revisione di un gruppo di resoconti durante il processo di rilevamento del segnale può essere un utile complemento alla valutazione delle informazioni in forma tabellare, in quanto il resoconto può chiarire le diagnosi e le associazioni con diversi medicinali, oltre a identificare o delineare fattori di rischio e gruppi a rischio.

Un resoconto del caso dovrebbe quindi contenere almeno le seguenti informazioni (2):

- Fonte della notifica e informazioni sul paziente
- Il medicamento o i medicinali sospetti e la cronologia della(e) reazione(i)
- La progressione dell'evento o degli eventi e il suo/loro esito nel paziente

- Se l'esito è fatale, dettagli rilevanti (cronologia, autopsia)
- Anamnesi medica/farmacologica
- Esami rilevanti

Automazione dei resoconti dei casi

La funzione di resoconto automatizzato comunemente utilizzata dalle attuali banche dati di sicurezza popola un modello di resoconto con unità d'informazione E2B (E2B *data elements*) di un caso specifico. Ciò facilita la rapida creazione di un resoconto del caso con una struttura standardizzata, contenente informazioni coerenti con altri dati del caso. L'automazione dei resoconti dei casi riduce significativamente il tempo e l'impegno necessari per completare questo compito manualmente e produce resoconti meno soggetti a errori.

Tuttavia, un limite comune dei resoconti automatizzati è che possono essere molto difficili da leggere. Un motivo della leggibilità limitata può essere l'insufficiente flessibilità del modello di resoconto, che non consente di produrre un resoconto di facile lettura per tutte le possibili voci in una specifica unità d'informazione E2B. Un altro motivo potrebbe essere il fatto che la mancanza di dati nelle unità d'informazione E2B si traduce in un resoconto in cui l'informazione «sconosciuto» appare troppo frequentemente, influenzando la leggibilità.

Il resoconto automatizzato di Swissmedic

Il resoconto automatizzato rivisto, sviluppato nella banca dati FV di Swissmedic, mirava a creare un resoconto migliorato in cui il modello si adattasse il più possibile alle unità d'informazione. Un altro obiettivo principale era fornire un breve riepilogo all'interno del resoconto del caso, ovvero una prima frase che riassume le informazioni principali del caso.

La **tabella 1** mostra la struttura generale del resoconto automatizzato e un esempio di resoconto automatizzato di Swissmedic che comprende l'inserimento di testo libero e il contenuto delle unità d'informazione E2B in grassetto.

Il modello del resoconto è stato progettato intenzionalmente con la flessibilità necessaria a includere ulteriori informazioni importanti attraverso sezioni di testo libero (ad es., per una descrizione più dettagliata dell'effetto indesiderato). Il resoconto del caso deve essere rivisto da un valutatore di FV ed eventualmente modificato in modo da trattare termini preferiti specifici, come situazioni speciali (ad es., gravidanza, sovradosaggio) o casi genitore-figlio.

Conclusione

Il resoconto è una componente cruciale delle ICSR, in quanto fornisce un breve riepilogo di tutte le informazioni cliniche rilevanti che supportano o confutano un effetto indesiderato del medicamento. I resoconti di alta qualità e di facile lettura contestualizzano gli eventi avversi notificati, consentendo una valutazione approfondita del profilo di sicurezza del medicamento sospetto. L'automatizzazione della scrittura del resoconto è un metodo efficace per generare resoconti standardizzati e meno soggetti a errori; inoltre riduce significativamente il tempo necessario per l'elaborazione delle ICSR. Nel nostro articolo presentiamo un resoconto automatizzato che abbiamo sviluppato per migliorare e facilitare la valutazione delle notifiche elaborate presso l'unità di farmacovigilanza di Swissmedic. Tuttavia, i resoconti automatizzati richiedono ancora la revisione e il contributo da parte del personale di FV per garantire accuratezza e completezza.

Tabella 1: Struttura ed esempio del resoconto automatizzato di Swissmedic con inserimento di testo libero; contenuto delle unità d'informazione E2B in grassetto.

Structure of the auto-narrative	Example
Short summary	This spontaneous report from a physician describes a female patient, 114 year(s) old at time of onset of reaction (date of birth: 1910) who developed toxic epidermal necrolysis in association with suspected drugs: Ibuprofen Fiktiva* (Ibuprofen sodium), Acetylsalicylic acid 500 Akuto* (Acetylsalicylic acid). This case is considered serious (Results in Death, Caused / Prolonged Hospitalisation) .
Suspect / interacting drug(s)	The reporter suspected the adverse reaction(s) to be related to the following drugs: <ul style="list-style-type: none"> • Ibuprofen Fiktiva*, indication: headache, administration from unknown date to 2024-08-14, action taken with drug: drug withdrawn. • Acetylsalicylic acid 500 Akuto*, indication: unknown, administration from 2024-06 to 2024-08-14, action taken with drug: drug withdrawn.
Information on ADR(s)	The patient experienced the following adverse reaction(s): <ul style="list-style-type: none"> • Toxic epidermal necrolysis, start date 2024-08-14 (serious), outcome fatal. Treatment of the ADR: medical treatment. <p>The patient died on 2024-08-22. Autopsy was performed: yes.</p>
Free text	The patient developed toxic epidermal necrolysis most likely after taking ibuprofen or acetylsalicylic acid. Initially, 30% of the body surface area was affected. After 2 days, the affected body surface area was found to be 95%. In addition to the skin, the conjunctiva, liver, and kidneys were also affected. There were further complications as the disease progressed. The patient ultimately died in the ICU.
Relevant investigations	The most relevant investigation results with regard to the patient's adverse reaction(s) were as follows: <ul style="list-style-type: none"> • 2024-08-15, Histology, acute multiforme reaction, compatible with diagnosis of toxic epidermal necrolysis.
Medical history	The patient's medical history includes coronary heart disease, hip osteoarthritis, chronic obstruct airways disease .
Concomitant drug(s)	The patient received the following concomitant medication: Bisoprololfumarat (Bisoprolol fumarate), Vitamin B12 (Cobalamin) .

*fictitious drug

Riferimenti bibliografici

1
European Medicines Agency. (2004). ICH Topic E 2 D. Post Approval Safety Data

2
Council for International Organizations of Medical Sciences. (2001). CIOMS current challenges in pharmacovigilance: pragmatic approaches. Report of CIOMS working group V.

Retrospektiva statistica 2023

Farmacovigilanza: medicinali per uso umano

Notifiche di casi sospetti di effetti indesiderati di medicinali

Irene Scholz, Thomas Stammschulte

Divisione Sicurezza dei medicinali, Swissmedic, Berna, Svizzera

Introduzione e indicazioni per l'interpretazione dei dati

Il presente rapporto fornisce una panoramica statistica degli effetti indesiderati dei medicinali notificati a Swissmedic nel 2023. Conformemente alle disposizioni di legge, Swissmedic riceve notifiche di casi sospetti di effetti indesiderati di medicinali da diverse fonti: da operatori sanitari o direttamente dai pazienti; una gran parte viene presentata tramite le aziende farmaceutiche. Le notifiche possono riguardare casi che si sono verificati in uno studio medico o in una clinica, casi riportati in studi o in osservazioni sistematiche o anche casi pubblicati su riviste di settore.

In linea di principio, quando si interpretano i dati provenienti dal sistema di notifica spontanea, si deve tenere presente che si tratta di casi sospetti. Ciò significa che nel caso specifico non è stata stabilita una relazione causale tra un medicinale o un vaccino somministrato e la reazione manifestata. D'altra parte, nonostante gli obblighi di legge, viene effettivamente notificata solo una piccola parte degli effetti indesiderati dei medicinali realmente verificatisi.

Nonostante queste limitazioni, le notifiche spontanee rimangono uno degli elementi più importanti della sicurezza dei medicinali. La maggior parte degli effetti collaterali rari e finora sconosciuti viene prima rilevata attraverso questo sistema e poi confermata con l'ausilio di altri dati.

Inoltre, per poter interpretare i dati qui presentati, provenienti dal sistema svizzero di notifica spontanea, va considerato che le cifre relative alle notifiche possono mutare nel corso del tempo. Ciò è dovuto ad es. al fatto che, oltre a una notifica iniziale, possono pervenire in un secondo momento informazioni aggiuntive che ne modificano i dati. Pertanto, in momenti diversi le cifre relative alle notifiche contenute nelle pubblicazioni di Swissmedic possono differire.

Numero totale di notifiche ricevute

Nel 2023 sono state ricevute 15 319 notifiche, di cui 8950 notifiche iniziali (questo numero corrisponde ai casi sospetti notificati) e 6369 notifiche (successive) di informazioni aggiuntive (cosiddette notifiche di follow-up). Queste cifre relative alle notifiche ricevute corrispondono di nuovo in larga misura a quelle registrate negli ultimi anni prima della campagna di vaccinazione contro il COVID (cfr. figura 1). Circa il 54 % delle notifiche iniziali era grave, anche se a causa degli obblighi di notifica previsti dalla legge si può sempre presumere una percentuale maggiore di notifiche gravi.

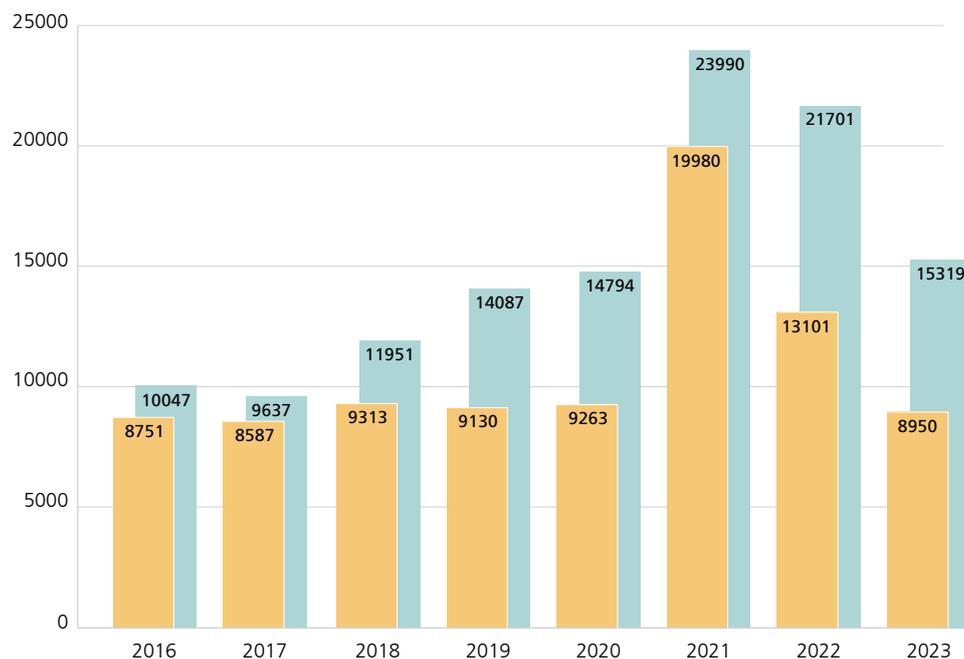


Figura 1: Numero di notifiche ricevute negli anni dal 2016 al 2023. Colonne gialle: notifiche iniziali. Colonne azzurre: notifiche iniziali più notifiche di follow-up

Informazioni su persone notificanti e fonti di notifica

Le persone che primariamente hanno segnalato un caso sospetto nel sistema sono state nell'81 % dei casi (n=7239) operatori sanitari come medici o farmacisti, mentre per il restante 19 % (n=1711) si è trattato di pazienti o altre persone non del settore. Le notifiche da parte di persone diverse dagli operatori sanitari sono pervenute per circa un terzo (n=540) tramite lo strumento di notifica sul sito web di Swissmedic o in misura minore (n=54) via e-mail, circa il 65% di queste notifiche è stato inoltrato a Swissmedic tramite le aziende farmaceutiche.

Delle 8950 notifiche iniziali, 6394 (71,4%) sono state notificate dalle aziende farmaceutiche (titolari dell'omologazione, MAH) e 2556 (28,6%) sono state notificate direttamente a Swissmedic. Le notifiche delle aziende farmaceutiche sono state per il 70,4% notifiche spontanee (n=4501) e per il 29,6% notifiche da studi o altri programmi di osservazione dopo l'introduzione sul mercato.

Delle notifiche ricevute direttamente da Swissmedic, 1109 (43%) sono pervenute da operatori sanitari (principalmente tramite lo strumento di notifica ELViS), 540 (21,1%) tramite lo strumento di notifica per pazienti (cfr. sopra) e 822 (32,2%) dai centri regionali di farmacovigilanza (85 notifiche sono state generate dal sistema della banca dati per motivi tecnici), cfr. figura 2.

Nella valutazione delle notifiche di singoli casi Swissmedic lavora a stretto contatto con cinque centri regionali di farmacovigilanza a Basilea, Ginevra, Losanna, Lugano e Zurigo. Nel 2023 sono state effettuate valutazioni approfondite da parte dei centri regionali per un totale di circa 650 notifiche.

Reports received by source

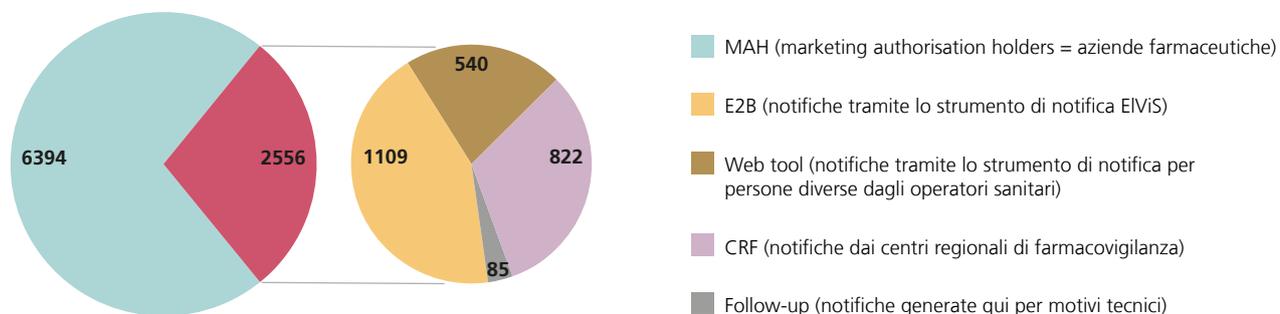


Figura 2: Notifiche pervenute per fonte di notifica. MAH.

Informazioni sui pazienti interessati

Per le seguenti informazioni è stato utilizzato un set di dati in cui presunte notifiche duplicate non sono più state prese in considerazione. Ciò si traduce in un numero di 8815 notifiche.

L'età delle persone colpite nelle notifiche di sospetto era compresa tra 0 e 102 anni, con una mediana di 55 anni. Per il numero di notifiche per fascia di età e per sesso si vedano rispettivamente la figura 3 e la figura 4.

Number of reports by age group

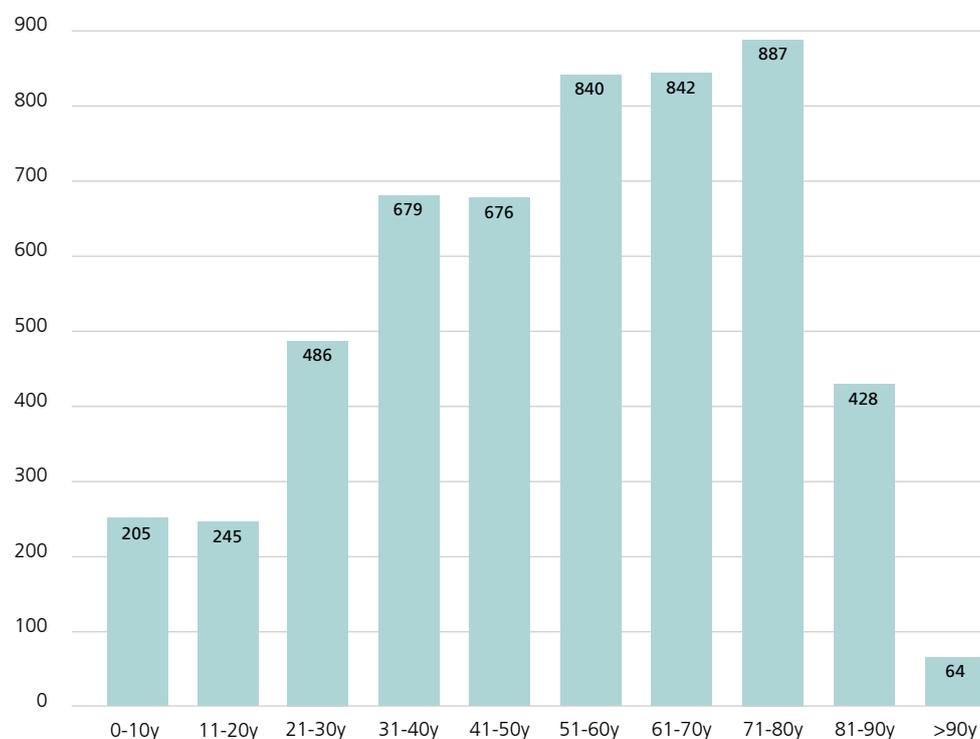


Figura 3: Notifiche per fascia di età dei pazienti interessati.

Sex distribution

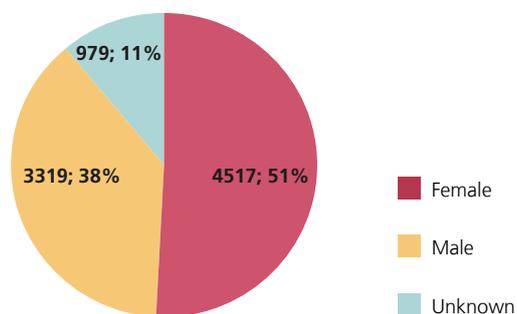


Figura 4: Notifiche dei pazienti interessati per sesso.

Informazioni sui medicinali sospetti e interagenti

Nelle notifiche di sospetto sono indicati uno o più medicinali che sono sospettati di aver causato il corrispondente effetto indesiderato del medicamento o di essere coinvolti in un'interazione.

Nella **tabella 1** sono riportati i medicinali indicati più di frequente come «sospetti» o «interagenti» nelle notifiche del 2023. Sono elencati i 20 medicinali più frequenti secondo il sottogruppo chimico/terapeutico/farmacologico nella classificazione ATC.

Tabella 1: Classifica dei 20 medicinali indicati più di frequente come «sospetti» o «interagenti» per sottogruppo chimico/terapeutico/farmacologico nella classificazione ATC.

Codice ATC	Designazione	Numero
J07BX	Vaccini anti-COVID-19	777
L01XC	Anticorpi monoclonali per il trattamento delle malattie tumorali	708
L04AA	Immunosoppressori selettivi	588
L01XE	Inibitori della protein chinasi	413
J05AR	Antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV	324
L04AC	Inibitori dell'interleuchina	256
H02AB	Glucocorticoidi	231
L04AB	Inibitori del TNF	227
L01XX	Altri antineoplastici	211
L04AX	Altri immunosoppressori	208
N03AX	Altri antiepilettici	155
B03AC	Ferro, preparati parenterali	154
N06AX	Altri antidepressivi	153
J01CR	Associazioni di penicilline, incl. inibitori della beta-lattamasi	150
L01BC	Analoghi della pirimidina (antineoplastici)	147
N05AX	Altri antipsicotici	140
N05BA	Derivati benzodiazepinici	132
N02BE	Anilidi (soprattutto paracetamolo)	130
N02BB	Pirazoloni (soprattutto metamizolo)	128
M05BX	Altri farmaci che agiscono su struttura ossea e mineralizzazione	126

Informazioni sulle reazioni notificate

Le reazioni indicate in una notifica di sospetto vengono elencate secondo una classificazione valida a livello internazionale (*Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*), che consente di assegnare tutte le reazioni a specifiche classi di sistemi e organi.

Complessivamente, nelle notifiche del 2023 sono state riportate circa 22 500 reazioni, corrispondenti a circa 2,6 reazioni per notifica. La **figura 5** mostra il numero di reazioni notificate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA.

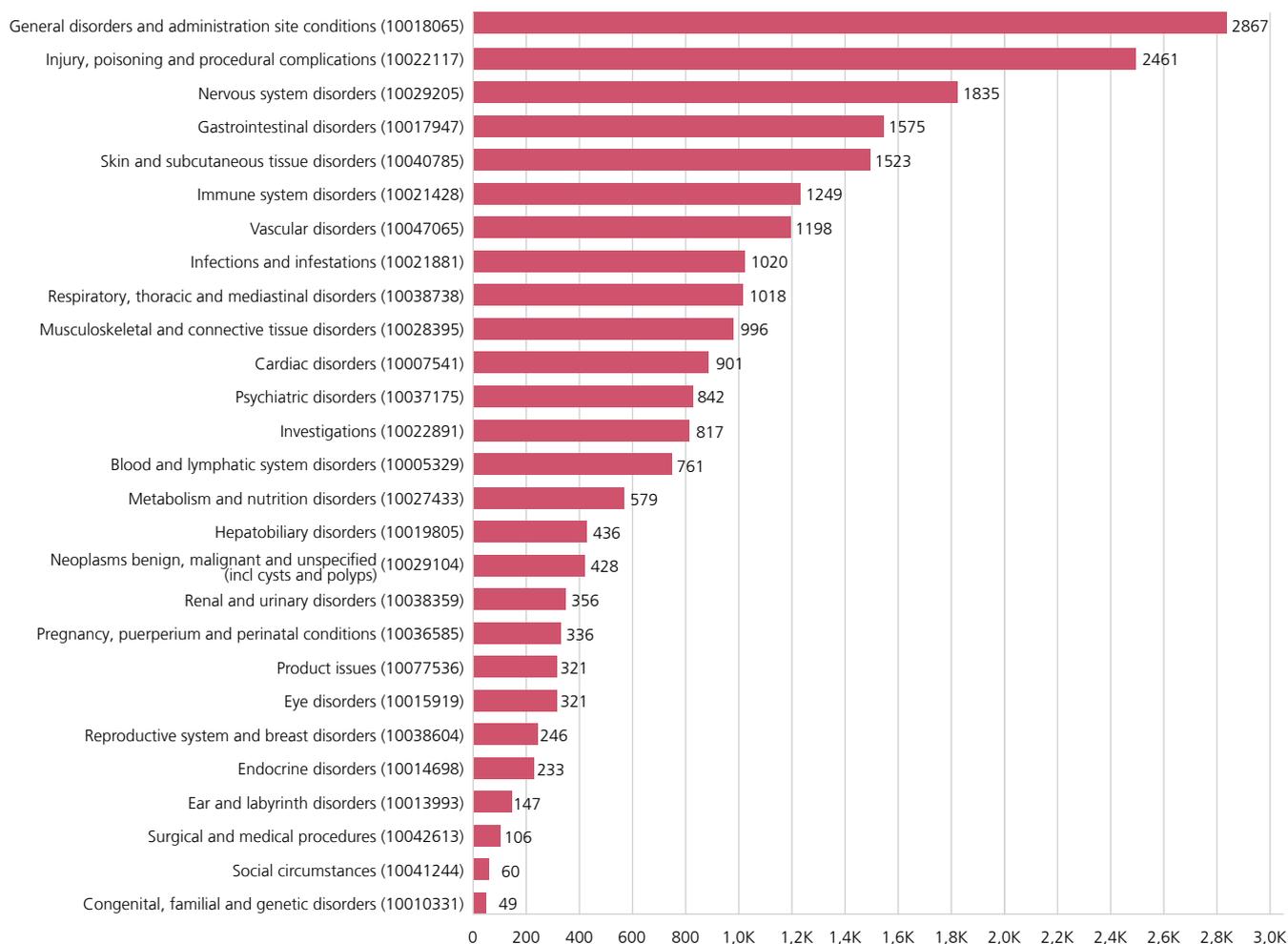


Figura 5: Numero di reazioni notificate per sistemi e organi interessati (secondo le System Organ Classes, SOC in MedDRA)

Vaccinovigilance

Valeriu Toma

Divisione Sicurezza dei medicinali, Swissmedic, Berna, Svizzera

Rapporto completo:

[Vaccinovigilanza – Rapporto annuale 2023](#)

Riassunto degli effetti indesiderati a seguito di vaccinazione notificati in Svizzera nel corso del 2023

Nel corso del 2023 l'unità Farmacovigilanza di Swissmedic ha ricevuto dalla Svizzera un considerevole numero di notifiche di casi sospetti di effetti indesiderati a seguito di vaccinazione (*adverse events following immunization*, AEFI). Sebbene il numero sia inferiore rispetto al 2022, la maggior parte di queste notifiche (>700 casi) è stata presentata ancora in relazione ai vaccini anti-COVID-19. Nel complesso queste cifre sono una conseguenza della prosecuzione delle vaccinazioni anti-COVID-19 in Svizzera e la maggior parte di queste notifiche riguarda reazioni ben note successive all'immunizzazione anti-COVID-19, quali febbre, brividi o reazioni in sede di somministrazione. Inoltre, nel corso del 2023 sono state presentate in Svizzera 264 notifiche di AEFI per vaccini **non** anti-COVID-19, ossia un numero superiore rispetto al 2022 (217 notifiche) e al 2021 (159 notifiche). Il presente rapporto sintetico si concentra principalmente sugli AEFI in caso di vaccini **non** anti-COVID-19, poiché la sicurezza dei vaccini anti-COVID-19 è stata oggetto di rapporti di sicurezza pubblicati come aggiornamenti **cumulativi** sul sito web di Swissmedic. Nella parte finale di questo documento viene comunque presentata una breve sintesi delle notifiche di AEFI relative alla vaccinazione anti-COVID-19 ricevute nel corso del 2023.

Le notifiche di AEFI presentate nel corso del 2023 sono state registrate, valutate e analizzate nella banca dati di farmacovigilanza di Swissmedic. Come in passato, Swissmedic incoraggia la segnalazione spontanea di AEFI mediante notifiche di alta qualità, in quanto ciò

consente il rilevamento precoce di nuovi segnali di sicurezza. Importanti questioni di sicurezza riguardanti i vaccini sono valutate, se necessario, nel quadro di una collaborazione internazionale con altre agenzie estere e/o con la partecipazione dello *Human Medicines Expert Committee* (HMEC) di Swissmedic. In caso di un aumento del tasso di notifica di AEFI all'interno della banca dati svizzera, seguito da una valutazione dei casi rilevanti, possono essere adottate misure di minimizzazione del rischio volte a garantire la sicurezza dei vaccini.

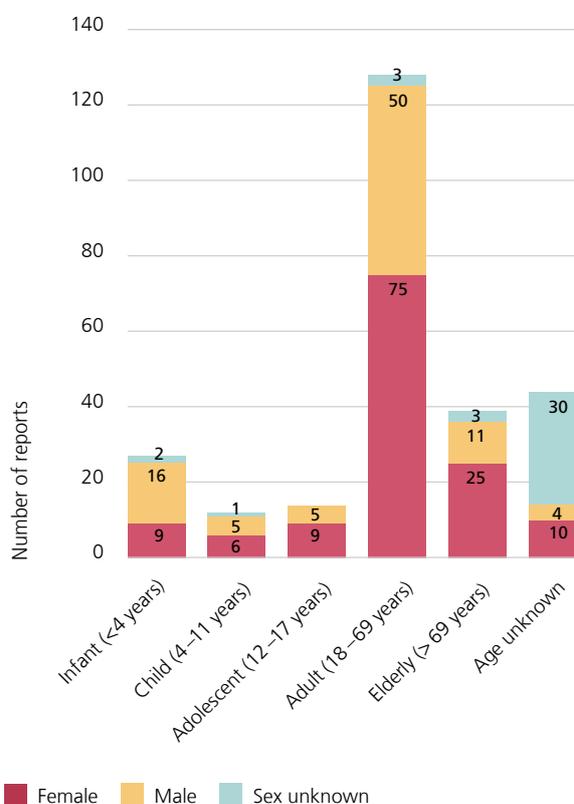


Figura 1: Numero di notifiche di AEFI per fascia di età e sesso, 2023

La **figura 1** confronta il numero di notifiche per fascia di età e sesso. Il maggior numero di notifiche di AEFI ha riguardato gli adulti (128 notifiche), seguiti da anziani (39 notifiche), bambini piccoli (27 notifiche), adolescenti (14 notifiche) e bambini (12 notifiche). Nel corso del 2023 il numero di notifiche relative al sesso femminile (134 notifiche; 50,8 %) ha superato quello registrato per il sesso maschile (91 notifiche; 34,4 %). In 39 notifiche di AEFI (14,8 %) non era indicato il sesso delle persone interessate. In 44 notifiche (16,6 %) non era indicata la fascia di età dei pazienti.

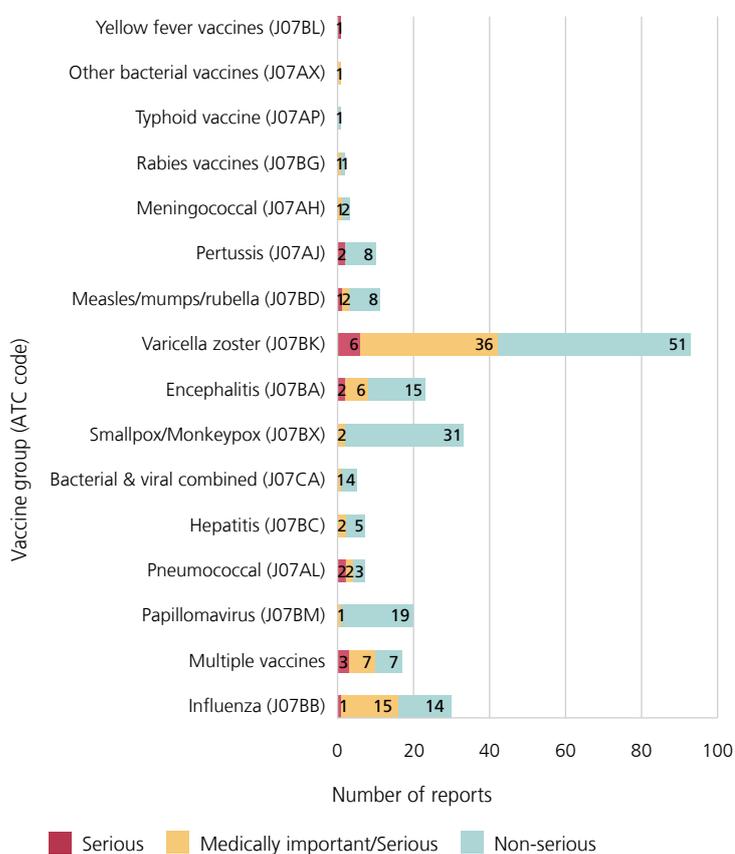


Figura 2: Numero di notifiche secondo il gruppo di vaccini (codice ATC) e la gravità dell’AEFI, 2023

La **figura 2** mostra il numero di notifiche spontanee di AEFI in base al gruppo di vaccini (codice ATC) e alla gravità dell’AEFI. Generalmente, il caso notificato è considerato grave («serious») se riguarda un effetto indesiderato che ha esito nella morte, richiede un ricovero ospedaliero o prolunga una degenza in ospedale,

mette in pericolo di vita, determina disabilità significativa o prolungata, o comporta un’anomalia congenita. Inoltre, una notifica viene classificata come «importante dal punto di vista medico» (e quindi anche «grave») anche se non soddisfa i menzionati criteri per un effetto indesiderato «grave», ma riguarda un evento considerato significativo dal punto di vista medico. Tutte le altre notifiche sono classificate come «non gravi» (ad. es. effetti indesiderati autolimitanti con un buon recupero). Delle 264 notifiche spontanee ricevute nel 2023, 169 (64 %) riguardavano eventi non gravi, 77 (29,2 %) includevano solo eventi importanti dal punto di vista medico e 18 (6,8 %) si riferivano ad AEFI con conseguenze gravi.

La frequenza relativa (percentuale) dei casi «gravi», inclusi quelli «importanti dal punto di vista medico», per tutti i vaccini nel 2023 (95 notifiche; 36 %) è stata molto simile a quella registrata nel 2022 (37,3 %) e superiore rispetto al 2021 (32,1 %).

Le notifiche riguardanti la somministrazione di molteplici (n>1) vaccini diversi, presentate in relazione a un sospetto di AEFI, sono riportate nella **figura 2** nella categoria «Multiple vaccines».

Analogamente al 2022, nel 2023 è stato inviato un maggior numero di notifiche in relazione alla vaccinazione contro l’herpes zoster, contrassegnate nella **figura 2** con il codice ATC J07BK (Varicella zoster), e alla nuova vaccinazione contro il vaiolo delle scimmie, contrassegnata nella **figura 2** con il codice J07BX (Smallpox/Monkeypox). La maggior parte di queste notifiche è stata valutata come «non grave» per i vaccini contro l’herpes zoster (51 casi su 93; 54,8 %), e quasi tutte le notifiche relative alla vaccinazione contro il vaiolo/vaiolo delle scimmie (31 casi su 33 nel 2023) includevano solo AEFI «non gravi».

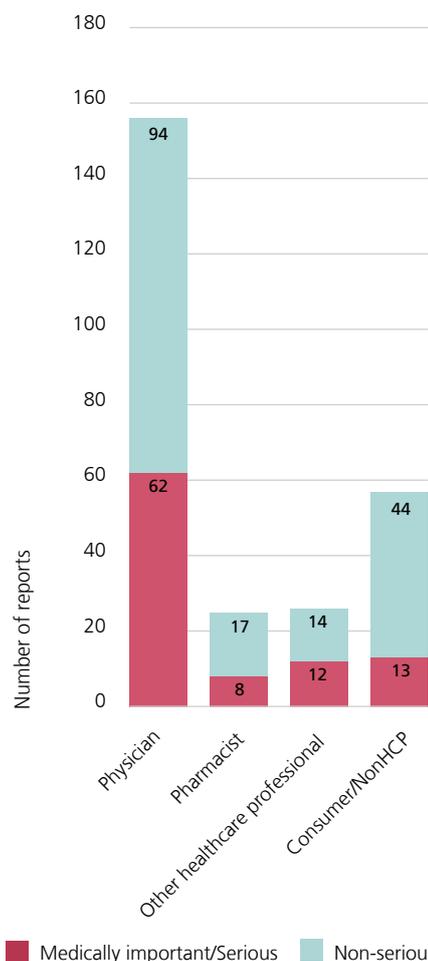


Figura 3: Numero di notifiche di AEFI per qualificazione della persona notificante e per gravità, 2023

La figura 3 mostra il numero di notifiche di AEFI in Svizzera nel 2023 in funzione della persona notificante primaria e della gravità. Nella stragrande maggioranza dei casi le persone notificanti primarie sono state operatori sanitari, che forniscono dati confermati dal punto di vista medico e singole notifiche di AEFI di buona qualità. Un numero preponderante di casi di AEFI (156 su 264) è stato notificato da medici, che hanno segnalato anche un numero più elevato di casi «gravi» o «importanti dal punto di vista medico» (62 su 156 notifiche). Va notato che i consumatori/pazienti sono al secondo posto per numero (57) di notifiche di AEFI non associate a vaccinazioni anti-COVID-19 presentate a Swissmedic nel corso del 2023.

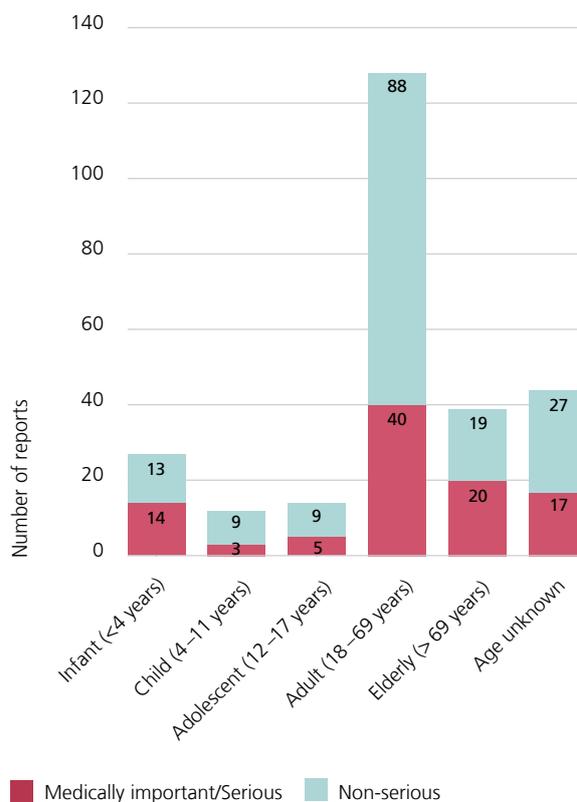


Figura 4: Numero di notifiche di AEFI per fascia di età e gravità, 2023

La figura 4 mostra il numero di notifiche spontanee di AEFI in base alla fascia di età e alla gravità. È evidente che il numero più elevato di AEFI «gravi» o «importanti dal punto di vista medico» (40 su 128 notifiche di AEFI in totale) è stato registrato nella fascia di età degli «adulti», seguiti da anziani (20 su 39 notifiche), bambini piccoli (14 su 27 notifiche), adolescenti (5 su 14 notifiche) e bambini (3 su 12 notifiche).

Notifiche di AEFI ricevute da Swissmedic nel 2023 a seguito di vaccinazioni anti-COVID-19

In Svizzera, la campagna vaccinale anti-COVID-19 è continuata nel corso del 2023; tuttavia, in questo anno Swissmedic ha ricevuto molte meno notifiche di sospetti effetti indesiderati (727 casi) rispetto ai primi due anni della campagna di immunizzazione.

Il 24 febbraio 2023 Swissmedic ha pubblicato un nuovo aggiornamento delle «**Notifiche di casi sospetti di effetti indesiderati dei vaccini anti-COVID-19 in Svizzera**», («29° aggiornamento»); (1). Analogamente alle precedenti edizioni, questo rapporto presenta in modo **cumulativo** il riepilogo dei sospetti effetti indesiderati dei medicinali successivi alla vaccinazione anti-COVID-19 nel periodo di tempo compreso tra il 1° gennaio 2021 e la pubblicazione del rispettivo rapporto da parte di Swissmedic.

Questo rapporto di aggiornamento include dati statistici (numeri complessivi), la rappresentazione e la classificazione delle reazioni sospette per singoli vaccini e per dosi somministrate, nonché informazioni aggiornate

fornite da Swissmedic su particolari aspetti di sicurezza dei vaccini anti-COVID-19 (1).

Complessivamente, le notifiche di effetti indesiderati ricevute e analizzate non incidono sul profilo rischi/benefici positivo dei vaccini anti-COVID-19 utilizzati in Svizzera, confermandone ampiamente il profilo di effetti collaterali noto. Gli effetti collaterali noti dei vaccini anti-COVID-19 sono elencati nei testi delle informazioni sul medicamento svizzere, che vengono costantemente aggiornate e pubblicate (2).

L'aggiornamento di sicurezza cumulativo (supplementare) più recente relativo ai vaccini anti-COVID-19 è stato pubblicato online da Swissmedic il 5 luglio 2024 (3). Tra gli altri argomenti, questo rapporto affronta i casi di sintomi di lunga durata aventi una relazione temporale con una vaccinazione anti-COVID-19. Swissmedic valuta accuratamente tali rapporti, rivede continuamente gli ultimi risultati sulla sicurezza dei medicinali, segue la letteratura scientifica e lavora a stretto contatto con le autorità di regolamentazione internazionali.

Riferimenti bibliografici

1
[Notifiche di casi sospetti di effetti indesiderati dei vaccini anti-COVID-19 in Svizzera – 29°aggiornamento](#); sito web Swissmedic, 24.02.2023

2
AIPS (www.swissmedicinfo.ch)

3
[Notifiche di casi sospetti di effetti indesiderati dei vaccini anti-COVID-19 in Svizzera](#); sito web Swissmedic, 05.07.2024

Vigilanza dei medicinali per uso veterinario

Cedric R. Müntener

Divisione medicinali veterinari, Swissmedic, Berna, Svizzera

Rapporto completo:

[Vigilanza dei medicinali per uso veterinario – Rapporto annuale 2023](#)

Notifiche di effetti indesiderati nel 2023: l'essenziale in breve

- 462 notifiche, aumento rispetto al 2022: 9,5 %
- Specie animali frequentemente colpite: cani (273 casi), gatti (115), bovini (vacche/manzi/vitelli, 41), cavalli (14)
- Categorie di medicinali più colpite: anti-parassitari (142 notifiche), medicinali veterinari immunologici (111), preparati ormonali (82), preparati attivi sul sistema nervoso (38), antinfettivi (12)
- 125 casi di sospetta inefficacia, prevalentemente con antiparassitari e preparati ormonali
- 54 casi notificati da Tox Info Suisse
- 32 casi di ingestione accidentale di compresse aromatizzate da parte di cani/gatti
- 104 casi di persone esposte a medicinali veterinari
- 10 procedure di gestione del segnale avviate

Informazioni sul sito web di Swissmedic

Farmacovigilanza al centro dell'attenzione

Imparare dalle notifiche di effetti collaterali –
casi dalla farmacovigilanza

22.11.2024

Rischio di scambio tra diversi prodotti
a base di insulina



22.07.2024

Isotretinoina e teratogenicità



01.11.2024

Colite microscopica correlata a
sertralina e duloxetina



28.05.2024

Daptomicina e polmonite eosinofila



23.09.2024

SonoVue® (esafluoruro di zolfo) e
reazioni anafilattiche



03.05.2024

Interazioni farmacologiche di Paxlovid
(nirmatrelvir/ritonavir) con alcuni
immunosoppressori



30.08.2024

Suicidalità indotta da farmaci



22.04.2024

Rischio di errori di dosaggio con
farmaci contenenti metotressato



Notifica di effetti indesiderati (EI)
da parte di operatori sanitari

Video esplicativo

Healthcare Professional Communication

22.11.2024

DHPC – Eylea® (afiberceptum)

Informazioni sul volume di riempimento di Eylea® 8 mg/0,07 ml, soluzione iniettabile in flaconcino

14.11.2024

DHPC – Rhophylac® (immunoglobulinum humanum anti-D)

Avis important

15.10.2024

DHPC – Comirnaty® JN.1 (bretovameranum)

Communication importante pour la livraison de produits décongelés

10.10.2024

DHPC – Vincristin-Teva® (vincristini sulfas)

Interruzione temporanea della fornitura di Vincristin-Teva

24.09.2024

Spikevax JN.1 (mRNA-1273.167), seringues préremplies

Envoi de produits décongelés

17.09.2024

DHPC – Glatiramer acetato (Copaxone®, Glatiramyl®)

Reazioni anafilattiche possono insorgere da mesi fino ad anni dopo l'inizio del trattamento

16.09.2024

DHPC – Ceprotrin 1000 IE, polvere et solvant pour-solution injectable

Anciennes versions de l'emballage original et de l'information professionnelle pour plusieurs lots

12.09.2024

DHPC – Possibile compromissione della sterilità delle confezioni di aghi in dotazione

Informazioni relative alla sicurezza

26.08.2024

DHPC – Zemplar (paricalcitolium)

Erreur de traduction dans le texte français de la notice d'emballage

16.08.2024

DHPC – Misure per ridurre al minimo i rischi delle soluzioni per infusione contenenti amido idrossietilico (HES)

Importanti informazioni sull'informazione professionale modificata di Voluven 6 % balanced, soluzione per infusione, nonché sul materiale del training adattato, nell'ambito del Controlled Access Programm (CAP)

13.08.2024

DHPC – Rabipur (virus rabiei inactivatus)

Signalements de particules de caoutchouc après reconstitution - Recommandations pour minimiser le risque de particules

19.07.2024

DHPC – Nuwiq (simoctocogum alfa)

Information importante : La notice d'emballage ne correspond pas à la version actuelle

16.07.2024

DHPC – Privigen, solution pour perfusion (immunoglobulinum humanum normale)

Lors d'un test de stabilité de Privigen® 50 mL, il a été constaté la présence de flocons dans certains lots du produit.

27.06.2024

DHPC – Vabysmo® (faricimab)

Une déchirure au niveau de l'emballage primaire de l'aiguille-filtre de transfert fournie dans le Vabysmo kit

Comunicazioni di carattere generale

13.11.2024

Swissmedic avverte: «dimagranti» e «preparati disintossicanti» illegali possono causare malattie

Compresse e tè dimagranti e prodotti detox illegali possono contenere sostanze farmaceutiche pericolose non dichiarate, come la sibutramina

11.11.2024

Podcast Swissmedic – Agenti terapeutici in primo piano

Alex Josty im Interview mit Ruth Mosimann, Einheitsleiterin Kontrolle illegale Arzneimittel

05.11.2024

Lotta contro le nuove droghe sintetiche: altre sostanze psicoattive vietate

Prosegue la lotta contro le droghe sintetiche

01.11.2024

Sperimentazioni cliniche: revisione delle ordinanze relative alla legge sulla ricerca umana

Oggi entrano in vigore le ordinanze modificate relative alla legge sulla ricerca umana

17.10.2024

Consegne di medicinali nelle zone di conflitto

Le esportazioni di medicinali nelle zone di conflitto devono essere effettuate tramite organizzazioni umanitarie consolidate

15.10.2024

Adeguamento della guida complementare Procedura di omologazione accelerata e guida complementare Omologazione temporanea per medicinali per uso umano

Ottimizzazione della procedura di richiesta per lo svolgimento di una procedura di omologazione accelerata o per lo svolgimento di un'omologazione temporanea

07.10.2024

Ispezioni di Swissmedic: potenziale di miglioramento negli ospedali

Rapporto annuale

01.10.2024

Il «Public Summary SwissPAR» si chiama ora «Rapporto sintetico di omologazione»

Swissmedic cambia il nome del «Public Summary SwissPAR» in «Rapporto sintetico di omologazione»

20.09.2024

Informazioni incomplete sui blister perforati

Controllo dei modelli di testo di stampa dei blister perforati

17.09.2024

Incontro internazionale del Permanent Forum on International Pharmaceutical Crime

In tale contesto si è discusso in merito alle tendenze internazionali ed è stata consolidata la collaborazione

16.09.2024

Le nuove ordinanze entrano in vigore il 1° novembre 2024

Swissmedic pubblica le istruzioni per la procedura di presentazione delle Domande per sperimentazioni cliniche di medicinali

13.09.2024

Febbre catarrale ovina: in tutta Europa nessun vaccino omologato contro il sierotipo 3

Swissmedic non ha ancora ricevuto alcuna domanda di omologazione. Una simile richiesta sarà valutata con la massima priorità

03.09.2024

Haemovigilance Rapporto annuale 2023

Valutazione delle notifiche di emovigilanza 2023

01.09.2024

Record di dati elettronici sugli studi pivotali di bioequivalenza

A partire dal 1° settembre 2024, per gli studi pivotali di bioequivalenza, Swissmedic accetta record di dati elettronici per le domande di nuova omologazione di medicinali per uso umano con principio attivo noto senza innovazione

01.09.2024

Tecnologie mobili – Presentazione di filmati come informazione aggiuntiva in relazione alla sicurezza, all'efficacia e alla qualità dei medicinali

A partire dal 1° settembre 2024, Swissmedic accetta la presentazione di filmati nell'ambito dell'omologazione dei codici QR

01.09.2024

Record di dati SEND per domande di nuova omologazione di medicinali per uso umano con nuovi principi attivi

A partire dal 1° settembre 2024, Swissmedic accetta record di dati SEND per le domande di nuova omologazione di medicinali per uso umano con nuovi principi attivi

01.09.2024

Studi combinati

Nuovi moduli e un nuovo foglio informativo per invii a Swissmedic

01.09.2024

Presentazione della documentazione di accompagnamento relativa alle domande di omologazione e di modifica dei medicinali

D'ora in poi, nell'ambito delle domande di omologazione e di modifica dei medicinali è possibile trasmettere ulteriori documenti di accompagnamento direttamente tramite il portale eGov

01.09.2024

Adattamento della guida complementare Termini per le domande di omologazione

Per unificare la prassi, in futuro, dopo un'obiezione formale, non verrà più effettuata alcuna comunicazione scritta riguardante la tappa fondamentale «Doc. OK»

28.08.2024

Update – Avvertenza concernente presunti prodotti vegetali

Swissmedic mette urgentemente in guardia contro l'assunzione di prodotti dimagranti e di altri presunti prodotti naturali

14.08.2024

Modifica della scheda informativa relativa ai medicinali non standardizzabili e all'elenco dei medicinali e gruppi di medicinali non standardizzabili con procedimento di fabbricazione soggetto a omologazione secondo l'allegato 3 OOSM

La scheda informativa modificata è valida a partire dal 01 luglio 2024

02.08.2024

Swissmedic omologa vaccino contro la febbre dengue

Qdenga (polvere e solvente per soluzione iniettabile in siringa preriempita) può essere commercializzato in Svizzera

24.07.2024

Studio di benchmarking 2023

Confronto internazionale dei tempi di omologazione in Svizzera

12.07.2024

Aperta la Public Consultation della linea guida ICH M14 in Svizzera

Swissmedic apre la Public Consultation della linea guida M14 «Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms General principles on plan, design, and analysis of pharmacoepidemiological studies that utilize real-world data for safety assessment of medicines» dell'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) con scadenza per l'invio dei commenti fissata al 30 agosto 2024

05.07.2024

Notifiche di casi sospetti di effetti indesiderati dei vaccini anti-COVID-19 in Svizzera

Notifiche di vaccinovigilanza riguardanti la COVID-19 fino a fine giugno 2024

02.07.2024

Aggiornamento dei formulari Nuova omologazione di medicinali per uso umano e Modifiche ed estensioni dell'omologazione MUU

Swissmedic chiarisce nei formulari per l'omologazione come deve essere descritta l'indicazione terapeutica del medicamento e semplifica i consensi standardizzati per lo scambio di informazioni con le autorità partner

01.07.2024

OOMed, OOSM: aggiornamento degli allegati

Aggiornamento degli allegati OOMed e OOSM

01.07.2024

L'ordinanza 3 sui provvedimenti per combattere il coronavirus (COVID-19) scade il 30 giugno 2024

Non essendovi più una base giuridica, Swissmedic non concederà più deroghe all'omologazione e all'importazione di medicinali per il trattamento o la prevenzione del COVID-19

01.07.2024

Scadenza dell'ordinanza 3 COVID-19

Continua la possibilità di dispensare test autodiagnostici per il coronavirus anche dal 1° luglio 2024

01.07.2024

Unificazione della prassi per la pubblicazione dell'indicazione nello Swiss Public Assessment Report

La nuova prassi e la nuova versione della guida complementare SwissPAR entrano in vigore il 01.07.2024

19.06.2024

Riunione dell'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

Prosegue a Fukuoka, Giappone, l'impegno dell'ICH sul fronte dell'armonizzazione globale

17.06.2024

Modifiche nella dichiarazione delle merci per l'esportazione di medicinali (comprese le sperimentazioni cliniche) e stupefacenti presso l'Ufficio federale della dogana e della sicurezza dei confini (UDSC)

Modifiche alla dichiarazione di medicinali e stupefacenti

15.06.2024

Semplificazione dei requisiti per l'omologazione reiterata di medicinali

Swissmedic ha semplificato i requisiti per l'omologazione reiterata di medicinali

Abbonarsi alla newsletter

Abbonatevi a Swissmedic Vigilance-News e registratevi alla newsletter Sicurezza dei medicinali!

Riceverete costantemente per e-mail nuove informazioni in materia di farmacovigilanza (Healthcare Professional Communication) e controllo del mercato (richiami di lotti, Out-of-Stock): www.swissmedic.ch/newsletter

Conoscete il magazine «Visible» di Swissmedic?

«Visible» viene pubblicato due volte all'anno e affronta temi relativi alle molteplici attività di Swissmedic. Abbonatevi ora gratuitamente!

www.swissmedic.ch/chi-siamo-pubblicazioni-visible



Scansionate il codice QR
e connettetevi con
Swissmedic sui social media!



Schweizerisches Heilmittelinstitut
Institut suisse des produits thérapeutiques
Istituto svizzero per gli agenti terapeutici
Swiss Agency for Therapeutic Products

Swissmedic, Istituto svizzero per gli agenti terapeutici
Divisione Sicurezza dei medicinali
Hallerstrasse 7
3012 Berna
Svizzera
www.swissmedic.ch