

# Pillole di sicurezza

## SPECIALE INFLUENZA A/H1N1

A CURA DEL CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA EMILIA-ROMAGNA

Numero 3/2009 del 1 ottobre 2009

La nuova emergenza influenzale riguarda direttamente anche gli operatori della farmacovigilanza, in quanto coinvolti nell'importante ruolo di sentinelle, capaci di individuare precocemente il rischio legato alla terapia farmacologica e vaccinale.

La differenza rispetto all'influenza stagionale è che la pandemia si diffonde con grande facilità da soggetto a soggetto. È diversa dalla normale influenza stagionale perché il ceppo è nuovo e perché la maggior parte delle persone non ha alcuna immunità contro di esso. A causa della mancanza di immunità, il virus può diffondersi ampiamente.

Come già accennato nell'ultimo numero, l'impiego su larga scala degli antivirali oseltamivir e zanamivir, ancorché di dubbia efficacia in corso di trattamento nella risoluzione della patologia, potrebbe rivelare effetti ancora sconosciuti ed evidenziare categorie a rischio. Il vaccino pandemico, di recente adattamento, somministrato su larga scala e in particolare su una popolazione sana, deve indurci a monitorare con attenzione ogni evento avverso, anche di lieve entità e a stimolare la segnalazione. La collaborazione stretta tra farmacista e medico vaccinatore è un'ottima strategia per l'implementazione della vigilanza e per la reciproca crescita culturale e professionale.

Questo nuovo numero vuole essere un ausilio ai Responsabili Aziendali di Farmacovigilanza nella loro pratica quotidiana, considerate le numerose novità previste dall'AIFA. Solo il rispetto dei requisiti di FV e l'uso di documentazione standardizzata consentono il rapido recupero dei dati necessari a un pronto intervento regolatorio in caso di problemi di sicurezza.

### Il nuovo vaccino per la pandemia

In Italia sarà disponibile a breve un vaccino mock up, ovvero un vaccino preparato in anticipo rispetto ad una futura influenza pandemica, con un ceppo standard. Successivamente il ceppo verrà sostituito con il nuovo ceppo virale. In questo caso specifico, tale vaccino è già in commercio con il ceppo H5N1, ma saranno sostituiti i ceppi virali con i nuovi ceppi dell'influenza A/H1N1.

Gli studi originali con il ceppo H5N1 possono parzialmente prevedere come reagiranno le persone al nuovo vaccino contenente gli antigeni del virus pandemico. Il nuovo vaccino potrà beneficiare di procedure semplificate per l'autorizzazione al commercio.

In Italia, per accordi internazionali, sarà disponibile il vaccino adiuvato con MF59, il cui principale componente è lo squalene. Tale adiuvante era già utilizzato in Italia nel vaccino Fluad, in commercio da 12 anni, al fine di potenziare la risposta immunitaria all'antigene virale, e per il quale esistono numerosi dati relativi alla sicurezza. Nel vaccino, in confezione multidose, sarà inoltre presente, tra gli eccipienti, il conservante thiomersal. La confezione da 5 ml contiene dieci dosi da 0,5 ml. Si ritiene che tutti i vaccinati debbano avere tra l'altro copia del foglio illustrativo del medicinale, al fine di informare la popolazione sul profilo beneficio rischio del farmaco.

Novità in materia di farmacovigilanza per il vaccino pandemico: una nuova scheda di segnalazione

Il sito dell'AIFA ([http://www.agenziafarmaco.it/PRIMO\\_PIANO/primo\\_piano043.html](http://www.agenziafarmaco.it/PRIMO_PIANO/primo_piano043.html)) ha recentemente pubblicato la nuova scheda di segnalazione di sospette reazioni avverse da vaccino pandemico.

Tale scheda dovrà essere utilizzata dagli operatori, che sono chiamati a segnalare tutte le reazioni avverse, anche lievi o note, dando la priorità a reazioni avverse gravi o fatali, alle reazioni gravi e inattese, agli eventi avversi di particolare interesse come segnalato nelle istruzioni operative. La scheda è compilabile on line e stampabile. Se ne riporta copia anche nel presente numero di "Pillole".

Saranno disponibili a breve sul sito le istruzioni operative per abilitare anche i medici alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza. I RAFV diventeranno così amministratori locali per le abilitazioni e dovranno validare tali schede per il definitivo inserimento delle ADR nella Rete.

È fondamentale che si possa confrontare il numero di reazioni gravi segnalate con il numero degli esposti al vaccino, in modo tale da poter rilevare l'incidenza degli effetti avversi.

#### Istruzioni operative

L'Agenzia Italiana del Farmaco, recependo le indicazioni del CHMP di EMEA raccomanda la rilevazione dei casi di:

-sindrome di Guillain-Barrè, -neuriti, -vasculiti, -encefaliti, -convulsioni, -anafilassi, -paralisi di Bell, -patologie demielinizzanti, -fallimenti vaccinali. Sarà importante altresì monitorare i pazienti immunocompromessi esposti al vaccino, -le donne in gravidanza, nonché -la valutazione dell'efficacia.

Sarà opportuno distinguere le reazioni avverse da vaccino pandemico dalle reazioni avverse da vaccino per l'influenza stagionale, utilizzando le schede differenziate.

È altamente auspicabile una stretta collaborazione tra i RAFV e gli operatori coinvolti (medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, medici dei servizi vaccinali, assistenti sanitari...).

Il RAFV dovrà informare i servizi vaccinali ogni volta che riceverà segnalazioni da altre strutture. L'informazione di ritorno, momento fondamentale di dialogo tra RAFV e segnalatore, dovrà pervenire sia al segnalatore, sia al vaccinatore, qualora si tratti di persone diverse, in particolare per i casi gravi segnalati da ospedali e dei quali il vaccinatore potrebbe non essere a conoscenza (Doppio feed-back).

Sarà cura del RAFV la compilazione delle schede eventualmente incomplete e il successivo

inserimento nella Rete Nazionale di farmacovigilanza.

Anche gli antivirali necessitano di vigilanza!

Gli inibitori della neuraminidasi, oseltamivir (Tamiflu®) e zanamivir (Relenza®), saranno utilizzati su larga scala durante la pandemia. È previsto il loro utilizzo, anche in assenza di indicazioni registrate e di studi clinici adeguati, in popolazioni specifiche quali la prima infanzia e le donne in gravidanza. L'oseltamivir non è autorizzato al di sotto dei 12 mesi, tuttavia è previsto l'utilizzo dal farmaco in caso di pandemia dai 6 ai 12 mesi, se il bambino presenta fattori di rischio o in presenza di ceppi patogeni. Tali utilizzi dovranno essere attentamente monitorati, così come si rende necessario segnalare eventuali episodi di resistenza, interazioni, eventi avversi neuropsichiatrici, reazioni avverse fatali. Tale monitoraggio costituirà un momento di importanza decisiva nella definizione del profilo di sicurezza.

Eventi avversi neuropsichiatrici (convulsione, delirio, allucinazioni, comportamento anormale) e reazioni avverse epatiche sono stati registrati dall'EMA e sono oggetto di indagine per l'individuazione di eventuali segnali di sicurezza. Altri possibili effetti indesiderati per quanto riguarda l'oseltamivir sono nausea, prurito, rash, vomito, gastralgia, gonfiore faccia/lingua, diarrea, cefalea, difficoltà respiratoria, alterazioni comportamentali. Per zanamivir, sono stati riportati episodi di broncospasmo e si consiglia di valutare l'utilizzo di questo antivirale nei pazienti asmatici e con BPCO.

Gli operatori sanitari potranno segnalare ogni sospetta reazione avversa da farmaci antivirali utilizzando la scheda unica di sospetta reazione avversa attualmente in uso (D.M. 12/12/2003). È inoltre necessario richiedere una relazione clinica dettagliata in caso di reazioni gravi e inattese, neuropsichiatriche, epatiche e nel caso di pazienti immunocompromessi, bambini e donne in gravidanza.

Per approfondire:

1. Shun-Shin M., Thompson M., Heneghan C., Perera R., Harnden A., Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3172
2. Rubin G. J., Amloft R., Page L., Wessely S., Public perceptions, anxiety, and behaviour change in relation to the swine flu outbreak: cross sectional telephone survey. *BMJ* 2009;339:b2651
3. Novel Influenza A (H1N1) Virus infections in Three Pregnant Women – United States, April-May 2009. *JAMA*. 2009;302(1):23-25
4. Nila J. Dharan; Larisa V. Gubareva; John J. Meyer; et al. Infections With Oseltamivir-Resistant Influenza A(H1N1) Virus in the United States. *JAMA*. 2009;301(10):1034-1041
5. Lawrence O. Gostin, Influenza A(H1N1) and Pandemic Preparedness Under the Rule of International Law, *JAMA*. 2009;301(22):2376-2378
6. Jamieson D.J., Honein M.A., Rasmussen S., Williams J., et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA *Lancet* 2009; 374: 451-58
7. Kidd I.M., Down J., Nastouli E., Shulman R., Grant P.R., Howell D.C.J., Singer M., H1N1 pneumonitis treated with intravenous zanamivir, *Lancet* 2009; 374: 1036

Redazione a cura di:

Daniela Carati, Elisa Sangiorgi, Servizio Politca del Farmaco, Assessorato alla Sanità, Regione Emilia Romagna, Via A. Moro, 21 Bologna  
Nicola Montanaro, Domenico Motola, Chiara Biagi, CReVIF, Dipartimento di Farmacologia, Università di Bologna, Via Imerio, 48 Bologna  
[dcarati@regione.emilia-romagna.it](mailto:dcarati@regione.emilia-romagna.it), [domenico.motola@unibo.it](mailto:domenico.motola@unibo.it)

**SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A  
VACCINO PANDEMICO**

**SOGGETTO VACCINATO**

Iniziali:    DATA DI NASCITA         o ETA': ..... Sesso:  M  F

*Nome e cognome*

Gravidanza:  si  no  non nota *se si, specificare età gestazionale:.....*

Condizioni preesistenti/rilevante storia clinica:  si  no  non note, *se si specificare:.....*

Trattamenti in corso:  si  no  non noti, se si specificare: .....

Vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti specificare:.....

Effettuata vaccinazione contro l'influenza stagionale  si  no  non noto, se si specificare vaccino e data .....

**VACCINO PANDEMICO SOMMINISTRATO:.....**

*specificare nome commerciale*

VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DITTA	LOTTO	N°Dose	DATA SOMMINISTRAZIONE
1. _____ <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> SC <input type="checkbox"/> NON NOTA	_____	_____	<input type="checkbox"/> 1 <sup>st</sup> dose <input type="checkbox"/> 2 <sup>nd</sup> dose <input type="checkbox"/> NON NOTA	<input type="text"/>
2. _____ <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> SC <input type="checkbox"/> NON NOTA	_____	_____	<input type="checkbox"/> 1 <sup>st</sup> dose <input type="checkbox"/> 2 <sup>nd</sup> dose <input type="checkbox"/> NON NOTA	<input type="text"/>

**REAZIONE AVVERSA**

Reazione avversa	Data insorgenza	Data termine	Descrizione della reazione (esame clinico, risultati esami) ed eventuale trattamento

**Gravità:**  si  no  non nota

*Se si:*  pericolo di vita  ospedalizzazione  invalidità permanente  anomalia congenite  altra condizione clinicamente rilevante

**Esito:**  risolta  in via di miglioramento  non ancora guarita

Sequela:  si  no, *se si specificate:*

Fatale: Autopsia  si  no Causa di morte:

**SEGNALATORE**

Name: \_\_\_\_\_ Professione: \_\_\_\_\_ ASL/AO

Cognome \_\_\_\_\_ indirizzo \_\_\_\_\_ tel. /e-mail

Regione \_\_\_\_\_ Data segnalazione \_\_\_\_\_