

Comitato di Redazione: Barbaglio Giorgio, Cavallazzi Mario, Chiappa Laura, Gambera Marco, Gilberti Lavinia, Gonella Giancarlo, Lanzeni Felice, Lorini Monia M.B., Nisic Andrea, Rocchi Giovanni, Spinetti Anna, Spoldi Laura, Strippoli Antonio, Taveggia Giovanni, Tumiat Michele, Zanzottera Bruno, Zenoni Stefano.

SAVE THE DATE !

1^a Convegno di Farmacovigilanza

“Esperienze di Farmacovigilanza in provincia di Bergamo”



Azienda Sanitaria Locale
della Provincia di Bergamo



Giovedì 20 Settembre 2012
ASL di Bergamo, via Gallicciolli n. 4
Sala Lombardia

Indice secondo numero

Il Bfv intervista la Dr.ssa Alma Lisa Rivolta	pag 3
Case report	pag 5
Andamento delle ADRs nel territorio bergamasco	pag 6
Recenti Alert di farmacovigilanza	pag 15
Scheda ADR	pag 18

Segreteria Comitato redazione Dott.ssa **Laura Spoldi** Servizio Farmaceutico Territoriale ASL BG
Tel 035/2270755 Fax 035/270035 Email: segreteria.assistenza.farmaceutica@asl.bergamo.it



POLICLINICO SAN PIETRO



POLICLINICO SAN MARCO



Casa di Cura
SANDONATO



OSPEDALE SANT'ISIDORO
TRESORE BALNEARIO



CONVEGNO

ESPERIENZE DI FARMACOVIGILANZA IN PROVINCIA DI BERGAMO

Programma

Ore 9.00 – 9.20

Introduzione del Direttore Generale ASL di BG **Dr.ssa Mara AZZI**

Ore 9.20 – 9.50

Dr.ssa Stefania Scotto

“Gli effetti della FV nel buon uso del farmaco in Regione Lombardia”

Ore 9.50 – 10.10

Dr.ssa Monia Lorini, Dr. Luigi Naldi

“Risultati e attese del Progetto REACT in corso all’A.OO.RR. di BG”

Ore 10.10 – 10.30

Dr. Antonio Strippoli

“Risultati e attese del Progetto MEREAPS in corso all’A.O.Bolognini di Seriate”

Ore 10.30 – 10.45 Coffee Break**Ore 10.45 – 11.05**

Dr.ssa Mariella Dimatteo

“Risultati e attese del Progetto FARMAMONITO in corso all’A.O. di Treviglio”

Ore 11.05 – 11.25

Dr.ssa Laura Spoldi

“Risultati e attese del Progetto VIGER in corso all’ASL di BG ”

Ore 11.25 – 12.15

Prof. Achille Caputi

“L’evoluzione della Farmacovigilanza e i suoi nuovi orizzonti”

Ore 12.15 – 12.45

Dr. Aldo Marino

“ Gli strumenti necessari alla FV nel paziente in politerapia ”

Ore 12.45 – 13.00 Discussione e valutazione di gradimento.

Convegno accreditato Medici, Pediatri, Farmacisti ed Infermieri

SEDE: Sala Lombardia ASL di Bergamo, via Gallicciolli n.4

CREDITI FORMATIVI: **3**

Per informazioni ed iscrizioni

Dott. Andrea Nisic

tel. 035.2270763

fax. 035.270035

Il BFV intervista la Dott.ssa Alma Lisa Rivolta - Direttore Centro Regionale di Farmacovigilanza - Direzione Generale Sanità - Regione Lombardia



Il Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia è diretto dalla Dott.ssa Alma Lisa Rivolta, è attivo dal 2002 e nasce dall'attività della Commissione Regionale di Farmacovigilanza, attiva dal 1995. I principali compiti sono quelli di far crescere la sensibilizzazione alla segnalazione delle reazioni avverse da farmaci e diffondere la cultura del corretto utilizzo del farmaco, in collaborazione con i responsabili locali della farmacovigilanza delle Aziende Sanitarie. Inoltre il Centro Regionale di Farmacovigilanza si occupa di analizzare le segnalazioni, le analisi di

farmaco utilizzazione, l'informazione sui farmaci e coordinare progetti di farmacovigilanza regionali ed interregionali.

Dal gennaio 2007 il Centro Regionale di Farmacovigilanza è accreditato dall'AIFA ed è inserito con un ruolo attivo all'interno della Rete Nazionale di Farmacovigilanza con compiti di definizione del nesso di causalità fra farmaco assunto e reazione insorta, e di verifica dei dati delle segnalazioni spontanee inseriti nella rete nazionale da parte dei responsabili di FV della Lombardia.

Può descrivere in sintesi le principali attività del Centro Regionale di Farmacovigilanza da lei diretto?

Il Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV) è una Unità Satellite della Direzione Generale Sanità che partecipa quale parte integrante e in modo stabile e continuativo alle attività del sistema nazionale di farmacovigilanza facente capo all'AIFA.

Le attività del CRFV si articolano in tre aree di intervento:

- A) la Farmacovigilanza con la manutenzione dei dati regionali delle ADR immesse nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, la definizione del nesso di causalità, l'analisi dei segnali, il supporto ai Responsabili locali di Farmacovigilanza, la definizione e il monitoraggio dei progetti di Farmacovigilanza.
- B) l'informazione e la formazione con la diffusione di indirizzi sul profilo di sicurezza dei diversi farmaci, l'informazione di ritorno relativamente ai dati immessi nella Rete di Farmacovigilanza, la redazione del bollettino di farmacovigilanza FOCUS, la formazione dei Responsabili locali di FV, la formazione dei monitor dei progetti.
- C) l'analisi dei dati con la predisposizione di report sull'utilizzo di farmaci critici per profilo di sicurezza e/o di costo e la partecipazione a specifici programmi di ricerca promossi dall'AIFA e dall'EMA sulla valutazione urgente di problematiche emergenti di farmacovigilanza.

Il CRFV inoltre svolge funzioni di indirizzo e coordinamento della Rete dei Responsabili locali di Farmacovigilanza delle ASL e degli Ospedali della Regione e nell'ambito della Direzione Generale Sanità, collabora con l'U.O. Prevenzione per la sicurezza d'uso dei vaccini, con la Struttura di Risk Management per gli errori di terapia, con l'U.O. Programmazione per i progetti regionali di farmacovigilanza organizzati per reti di patologia e per la Farmacovigilanza di Genere e col sistema di Health Technology Assessment (HTA).

Leggendo il recente Rapporto pubblicato dall'AIFA sull'andamento delle sospette ADR dal 2001 al 2011 in Italia, la Regione Lombardia risulta essere la regione con maggior numero di segnalazioni, che raggiunge, seguita dalla Toscana il "gold standard" dell'OMS. Quali azioni hanno reso possibile questo tipo di risultato ?

A partire dal 2006 il Sistema regionale di Farmacovigilanza, a seguito dell'attivazione di specifici progetti, ha potuto raggiungere livelli di eccellenza grazie ai monitor messi a disposizione di ASL e Ospedali per supportare gli Operatori sanitari nelle attività di farmacovigilanza ed al coinvolgimento di reti di medici e di professionisti della salute.

Quali strategie saranno necessarie per mantenere ed eventualmente migliorare un così prestigioso risultato?

Sicuramente serviranno risorse a supporto delle attività di farmacovigilanza. L'ideale sarebbe l'inserimento della farmacovigilanza nei LEA.

Può descrivere l'importanza della Farmacovigilanza quale strumento per la tutela della sicurezza sull'uso dei farmaci e quindi della salute pubblica?

Secondo dati diffusi dall'AIFA il 5% di tutti gli accessi in ospedale sono dovuti ad ADRs, il 5% di tutti i pazienti già ricoverati in ospedale presenta una ADR, le ADRs sono al quinto posto tra le cause di morte in ospedale, in Europa sono state stimate circa 197.000 morti per anno per ADRs, il costo sociale delle ADRs in Europa è di circa 79 miliardi di euro all'anno. Molte ADR sono causate da un uso improprio dei farmaci; un'altra causa di ADR sono le interazioni tra farmaci.

Conoscere o riconoscere da parte dei professionisti sanitari le possibili reazioni avverse da farmaci e le eventuali interazioni in condizioni di politerapia, è condizione essenziale per prevenirle e/o trattarle tempestivamente in modo corretto, favorendo l'uso appropriato e sicuro dei medicinali. I dati relativi alla sicurezza dei farmaci vengono ricavati prevalentemente dalle segnalazioni spontanee delle reazioni avverse, da parte degli operatori sanitari e dei cittadini; le reazioni segnalate possono infatti originare segnali di allerta, che una volta approfonditi nelle sedi opportune (Centri regionali di Farmacovigilanza, AIFA, EMA), consentono alle autorità regolatorie di emettere nuove indicazioni utili per assicurare terapie farmacologiche con un profilo di sicurezza superiore a quello dei rischi.

Case Report

Paola DiCorato (Progetto MereaPs- A.O Ospedali Riuniti di Bergamo)

Un medico di Pronto Soccorso ha segnalato una sospetta ADR in una donna di anni 82 in terapia con amiodarone da gennaio c.a. per un riscontro occasionale di una fibrillazione atriale ad elevata risposta ventricolare. La paziente inoltre è in terapia con un anti-ipertensivo (Acesistem) e con il coumadin (iniziato a febbraio c.a.). Giunge in PS per febbre, tosse e soprattutto per un peggioramento dei disturbi alla deambulazione che lamenta da quanto ha iniziato ad assumere l' amiodarone: riferiti in particolar modo episodi di instabilità posturale, di "sbandamento", e sensazione di "irrequietezza e debolezza degli arti inferiori". In Pronto Soccorso sono stati eseguiti pertanto una serie di accertamenti sia laboratoristici che strumentali dato anche l' episodio intercorrente di febbre e tosse: Rx torace e ECG risultati nella norma mentre dagli esami ematici rilievo di leucocitosi e incremento della PCR (7,1 mg/dl) correlati all' episodio febbrile. Dato il quadro neurologico è stata richiesta in prima istanza una Tac encefalo risultata negativa per lesioni attuali, solo sfumate note di sofferenza vascolare cronica a carico della sostanza bianca di entrambi i centri semiovali. Una visita neurologica ha obiettivato un modesto deficit di fissazione, un Mingazzini I e II mantenuto, ROT vivaci ai 4 arti, assenti i riflessi achillei, ipoestesia e disestesia distale a calza T/P e ipopallestesie AAll, lateropulsione destra. Pertanto si è concluso per una neuropatia delle grosse fibre sensitive da amiodarone. L' amiodarone è uno degli anti aritmici più prescritti in quanto può essere utilizzato con sicurezza nella disfunzione ventricolare sinistra e nella insufficienza cardiaca congestizia; è un sicuro e valido farmaco aggiuntivo nella cardiopatia ischemica. Inoltre è utile in acuto sia in caso di arresto cardiaco che in caso di tachicardia ventricolare stabile. I più comuni eventi avversi includono¹ :-microdepositi corneali (>90%),neuropatia /neurite ottica (<1-2 %),alterazioni del colore della cute blu-grigia (4-9%), fotosensibilità (25-75%), ipotiroidismo (6%), ipertiroidismo (0,9-2%), tossicità polmonare (1-7%), epatotossicità (aumento degli enzimi epatici: 15-30%, epatite e cirrosi <3%).

Si possono verificare effetti avversi neuropsichiatrici, soprattutto tremore e atassia (3-35% in base alla dose e alla durata della terapia). Sono stati riportati anche insonnia, disturbi della memoria, e delirio.

Nella banca dati Micromedex² si segnala che i problemi neurologici, incluso la neuropatia periferica, sono estremamente comuni e occorrono dal 20 al 40% dei casi nei pazienti in terapia con amiodarone. Raramente comunque la terapia deve essere necessariamente sospesa, a volte può essere necessario solo una riduzione del dosaggio. La neuropatia periferica può essere motoria, sensitiva o sensitiva-motoria. I sintomi e segni comuni sono la debolezza muscolare degli arti inferiori, perdita della sensibilità e assenza dei riflessi tendinei. Dalla letteratura³ emerge che le neuropatie insorgono o entro un mese dall' inizio della terapia o possono passare dai 3 ai 14 anni prima dell' insorgenza della neuropatia. La maggior parte dei pazienti comunque sviluppa la neuropatia durante i primi due anni di trattamento. La neuropatia periferica tende inoltre ad essere associata con alti livelli sierici di amiodarone, ma comunque non vi sono correlazioni tra livelli sierici e neurotossicità. Una meta-analisi⁴ di quattro studi clinici controllati (n = 1465) ha calcolato un odds ratio di 2 (intervallo di confidenza 95%, 1.1 e 3.7; p = 0,03) per il verificarsi di effetti avversi neurologici con basse dosi (400 mg / die o meno) di amiodarone rispetto al placebo per una durata di almeno 12 mesi. Gli autori hanno concluso che l' amiodarone, anche a basse dosi di mantenimento per 1 anno, è associato ad un maggior rischio di effetti neurologici collaterali rispetto al placebo . Infine non bisogna dimenticare che l' amiodarone interagisce con molti farmaci ed in particolar modo potenzia l' effetto del warfarin, pertanto quando si inizia una terapia con amiodarone in un paziente in TAO bisogna ridurre la dose di warfarin e monitorare strettamente l' INR per diversi mesi. Nel nostro caso sopra descritto la paziente ha eseguito controlli frequenti del PT-INR che è risultato nel range terapeutico desiderato (tra 2-3).

Queste segnalazioni confermano che è indispensabile effettuare un follow-up per

rilevare, limitare e/o contrastare gli effetti avversi.

[1] A. Russo, A. P. Caputi. **Amiodarone: revisione degli eventi avversi e delle interazioni sulla base di una "evidence-based" review.** <http://www.farmacovigilanza.org>

[2] Micromedex (ultimo accesso effettuato in data 05/06/2012)

[3] AG. Fraser, N. Mc Queen, AH.Watt, MR. Stephens. **Peripheral neuropathy during longterm high-dose amiodaronr therapy.** Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1985;48:576-578.

[4] Volperian VR, et al. **Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis.** J Am Coll Cardiol 1997.

Andamento delle sospette ADRs nel primo trimestre 2012 nel territorio bergamasco

Le sospette ADRs pervenute presso l'ASL di Bergamo

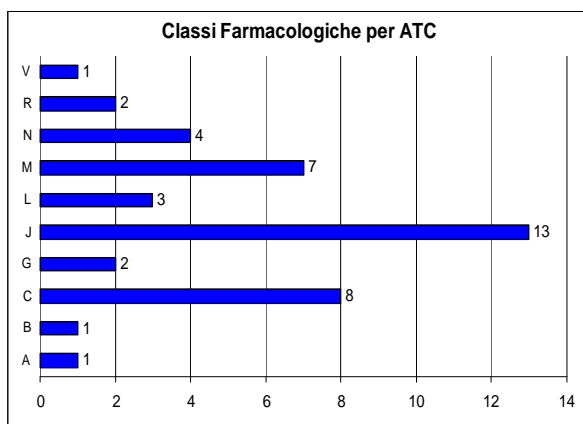
Laura Spoldi, Andrea Nisic

Nel primo trimestre di quest'anno sono pervenute all'ASL di Bergamo e sono state inserite nella RNF 37 schede di sospetta reazione avversa, 30 in più rispetto allo stesso periodo del 2011.

21 schede si riferiscono a pazienti di sesso femminile, 16 a quelli di sesso maschile.

Il 54% delle reazioni (N 20) sono insorte in pazienti over 65 anni, spesso in politerapia, ed inserite nel progetto di farmacovigilanza attiva VIGER. I farmaci sospettati sono 42 poiché ogni scheda ne può riportare più di uno.

I principi attivi maggiormente coinvolti riguardano per il 35% la classe degli antinfettivi per uso sistemico, ATC J comprendente gli antibiotici (11) e i vaccini (2), seguono i farmaci attivi sull'apparato cardiovascolare (ATC C) per il 21% e quelli attivi sull'apparato muscolo scheletrico, classe ATC M, per il 19%.



Le reazioni gravi sono state 10, fra le quali acidosi lattica da metformina e fibrillazione atriale con

ipotensione sintomatica insorta in un paziente di 73 anni in terapia con Velcade.

Reazioni avverse gravi sono occorse anche in età pediatrica. E' stata segnalata una reazione grave post vaccinale ad un bambino di 2 mesi (PREVENAR 13 e INFANRIX HEXA) che ha causato eritema diffuso, ipotonia, insonnia, pallore e inappetenza.

Un bambino di 1 anno è stato ricoverato per diarrea e vomito attribuibili dal segnalatore a claritromicina S.O. e ibuprofene S.O..

Entrambe le reazioni hanno esitato nella completa risoluzione; ibuprofene S.O. è stato protagonista di ben due ADRs pediatriche che hanno coinvolto il tratto gastrointestinale (diarrea, nausea, vomito, gastrite erosiva e vomito a fondo di caffè).

Necrosi asettica della mandibola è stata attribuita all'acido alendronico sale sodico, utilizzato per la terapia dell'osteoporosi dal 2009 in una paziente di 52 anni.

Pur trattandosi di un evento avverso non grave sembra utile riportare una sospetta reazione da mancata efficacia di atenololo generico rispetto alla specialità medicinale.

Non è possibile riferire la ditta produttrice, perché non indicata dal segnalatore.

La paziente di 52 anni, in monoterapia, ha cominciato a sviluppare tachicardia sintomatica ed aumento della pressione arteriosa quando ha sostituito la specialità medicinale con il farmaco generico; per mantenere stabili i parametri cardiovascolari il medico curante ha incrementato la dose di atenololo.

In accordo con il medico curante la paziente ha sospeso il farmaco generico ed è ritornata ad

assumere la specialità medicinale con normalizzazione dei valori pressori e della frequenza cardiaca.

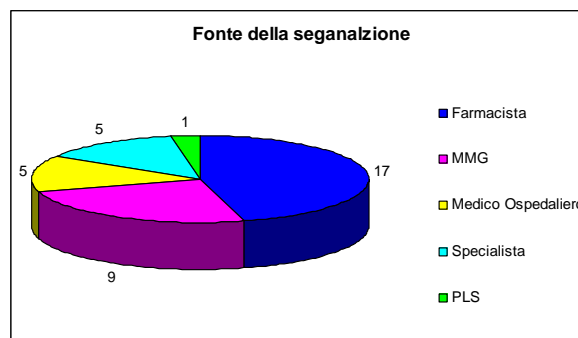
Reazioni cutanee gravi da allopurinolo, assunto per iperuricemia, hanno determinato un prolungamento dell'ospedalizzazione in due pazienti ultra sessantacinquenni.

Distribuzione delle sospette ADR per fascia di età

Fascia d'età	ADR Gravi (N=10)	ADR Non Gravi (N=27)
0-1 mese	0	0
2m- 1 anno	2	0
2-11 anni	0	1
12-17 anni	0	0
18-64 anni	4	10
≥ 65 anni	4	16

Fonte della segnalazione

Il 45% delle segnalazioni sono effettuate dai Farmacisti Territoriali, seguiti dai Medici di Medicina Generale e da quelli ospedalieri.



Bisogna ringraziare per la preziosa collaborazione anche i farmacisti e tutti gli operatori sanitari che lavorano presso case di cura e nelle RSA, che con impegno segnalano le sospette reazioni avverse ai farmaci, aggiornando continuamente sull'esito delle stesse, permettendo in questo modo di rendere sempre più sicure le terapie farmacologiche, necessarie ai pazienti.

Sospette ADRs pervenute presso A.O. Ospedali Riuniti di Bergamo

Numero delle Segnalazioni

Monia Lorini

Nel primo trimestre del 2012 sono pervenute al servizio di Farmacovigilanza dell'A.O Ospedali Riuniti di Bergamo 41 segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaco (ADR).

Nello stesso periodo del 2011 si sono ricevute 28 schede di ADRs per un totale di 153 schede nell'intero anno.

Questa importante crescita fa ben sperare nell'andamento del 2012, anche perché nel frattempo sono ripartiti a pieno ritmo due Progetti Regionali di Farmacovigilanza (FARMAMICO e Mereaps) oltre a quelli già attivi (REACT, Farmarel e FARVICA).

Sono inoltre aumentate il numero delle segnalazioni spontanee provenienti da operatori sanitari che hanno rilevato la sospetta reazione avversa a farmaco durante la loro normale attività lavorativa.

Analisi per tipologia di reazione

Delle 41 schede di segnalazioni di ADRs pervenute, il 29% (12 schede) riguardano reazioni avverse che hanno interessato la cute e il tessuto sottocutaneo (eruzioni cutanee più o meno estese, prurito, orticaria etc..) nessuna delle quali definite dal segnalatore come gravi.

Sono egualmente distribuite, ciascuno per il 17% (7 schede), le reazioni che coinvolgono il sistema nervoso (cefalea, allucinazioni, confusione etc..), il sistema gastrointestinale (prevalentemente nausea e vomito) e le patologie respiratorie, toraciche (equamente distribuite tra dispnea e polmonite interstiziale). Tra le reazioni avverse che hanno coinvolto il sistema respiratorio, è presente una segnalazione di una ADR grave che ha portato al decesso del paziente.

Secondo l'algoritmo di Naranjo, è possibile che questa reazione sia correlabile al medicinale "sospetto" ovvero il chemioterapico bleomicina.

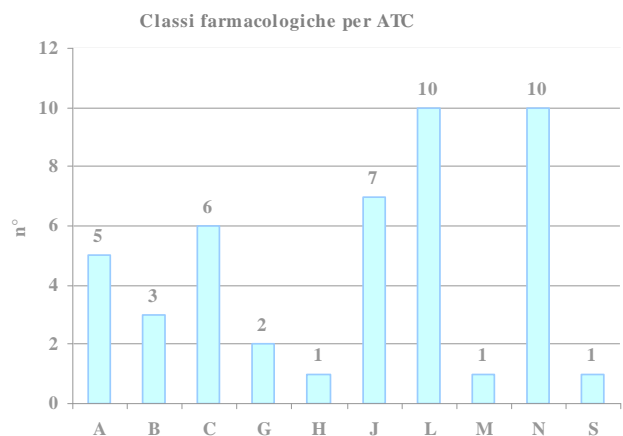
Analisi dei farmaci sospetti e della gravità

Considerando ora la tipologia dei farmaci indicati come sospetti delle ADRs, i principi attivi coinvolti sono 46 in quanto in alcune schede sono implicati più farmaci.

Suddividendo i principi attivi per classificazione ATC (Anatomico Terapeutico Chimico) è possibile vedere che sono maggiormente interessati (entrambi per il 24%) i farmaci antineoplastici e immunosoppressori (L) e quelli del sistema nervoso (N).

Seguono per il 17% i farmaci antimicrobici (J), i farmaci del sistema cardiovascolare (C) 15% e infine per il 12% i farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo (A).

Nel grafico seguente viene dettagliata la distribuzione.



Dei farmaci coinvolti nelle sospette reazioni avverse, 5 fanno parte del gruppo "speciale" di medicinali che sono sottoposti a monitoraggio intensivo (farmaci di nuova immissione in commercio, quelli per i quali è stata approvata una modifica delle condizioni d'impiego, tutti i vaccini e i farmaci orfani) e per i quali si richiede di segnalare tutte le sospette reazioni avverse, anche le non gravi attese. La segnalazione ha riguardato* i seguenti medicinali:

- NEUPRO (Rotigotina)cerotto transdermico (N)
- GLIVEC (Imatinib)100 mg capsule rivestite (L)
- AFINITOR (Everolimus)10 mg compressa (L)

- SPRYCEL(Dasatinib) 100 mg compressa rivestita (L)
- THALIDOMIDE (Talidomide) 50 mg capsule (L)

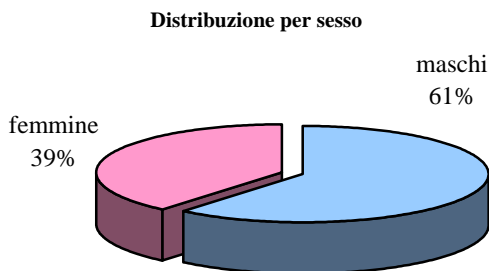
* (Elenco istituito da AIFA ai sensi del D.M. 21/11/2003 -Aggiornamento n. 15 di agosto 2011)

Se si valuta la gravità delle reazioni, delle 41 schede di ADR ricevute, le segnalazioni di reazioni avverse non gravi sono state il 68 % pari a 28 schede. Il rimanente 32% (pari a 13 schede), hanno riguardato reazioni gravi di cui 11 hanno provocato ospedalizzazione o un prolungamento dell'ospedalizzazione del paziente, 1 ha messo in pericolo la vita del paziente e 1 ne ha causato il decesso.

In quest'ultimo caso, il farmaco sospetto è: BLEOPRIM (bleomicina) 18.1 mg somministrato ciclicamente ad una donna di 71 anni, deceduta per polmonite e insufficienza respiratoria acuta, evento a cui il Centro Regionale di Farmacovigilanza ha attribuito possibile il nesso di causalità.

Analisi per sesso e per età

Il 61% delle segnalazioni sono state riscontrate in soggetti di sesso maschile mentre il 39% hanno coinvolto il sesso femminile.



Il numero più alto di segnalazioni si è concentrato nella fascia di età di pazienti compresa tra i 18-64 anni con 20 casi di reazione avversa pari al (49%) e di queste solo 7 ADR hanno riguardato soggetti di età compresa tra i 18-40 anni.

Fa seguito la fascia dei pazienti di età superiore ai 65 anni con 18 segnalazioni pari al 44%.

Si evidenzia dalla tabella sottostante che la distribuzione delle ADR gravi si sono concentrate in questa fascia di età.

Solo un numero limitato di segnalazioni ha coinvolto pazienti in età pediatrica (2-11 anni). In quest'ultimo caso i medicinali coinvolti sono stati OKI (ketoprefene) 40 mg buste bipartite, ANAURAN (polimixina b+neomicina+lidocaina) gocce otologiche e AUGMENTIN (amoxicillina e acido clavulanico).

Tutti e tre i medicinali hanno portato a reazioni non gravi, che hanno interessato la cute (prurito, orticaria, edema.) e che si sono risolte tutte completamente.

Fascia di età'	N° ADR	GRAVI	NON GRAVI
< 1 mese			
1 mese-2 anni			
2-14 anni	3		3
12-17 anni			
18-64 anni	20	3	17
Over 65 anni	18	10	8

Conclusioni:

La sorveglianza spontanea dei medicinali, quando vengono utilizzati nella normale pratica clinica, rappresenta un momento molto importante dell'attività di ciascun operatore sanitario, in quanto è l'unico metodo pratico per evidenziare inizialmente un problema legato alla sicurezza di un farmaco, e rappresenta pertanto il primo segnale di allarme. Spesso, si è contrari a segnalare in quanto si pensa che la segnalazione debba avvenire solo se c'è un evidente nesso di causalità, si ricorda invece che il semplice sospetto è di per sé una ragione sufficiente.

Se la segnalazione spontanea rientrasse nella normale pratica clinica potrebbe rappresentare una fonte stabile e attendibile d'informazione sui farmaci, favorendo il miglioramento continuo della qualità delle cure, per una maggior tutela e garanzia delle persone soprattutto di quelle categorie "protette" (es. bambini e gravide) per le quali difficilmente si hanno informazioni sulla sicurezza d'uso dei medicinali.

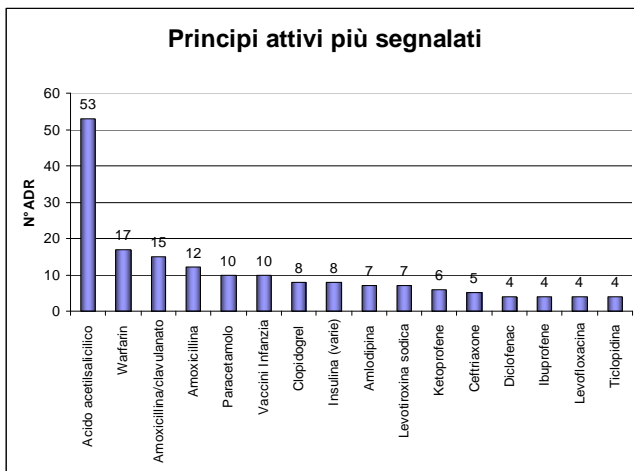
Le sospette ADRs rilevate presso A.O. Bolognini Seriate

Antonio Strippoli

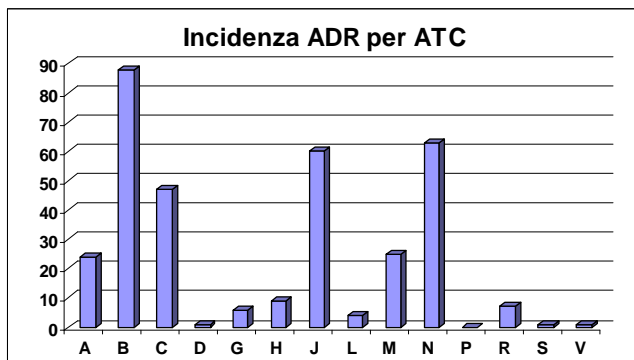
Numero di segnalazioni

Durante il primo trimestre 2012 sono state inserite nella rete nazionale di farmacovigilanza 266 segnalazioni, in linea con lo stesso periodo dell'anno precedente.

Analisi dei principi attivi più segnalati.



Il maggior numero di segnalazioni è riferito all'uso di acido acetilsalicilico, che in proiezione su base annua porterebbe ad un incremento di segnalazione di ADRs del 33% per questo farmaco. Il dato potrebbe avere diverse spiegazioni e verrà tenuto monitorato. Seguono per numerosità di segnalazioni le emorragie da warfarin e le reazioni avverse, soprattutto cutanee, all'amoxicillina con o senza acido clavulanico.

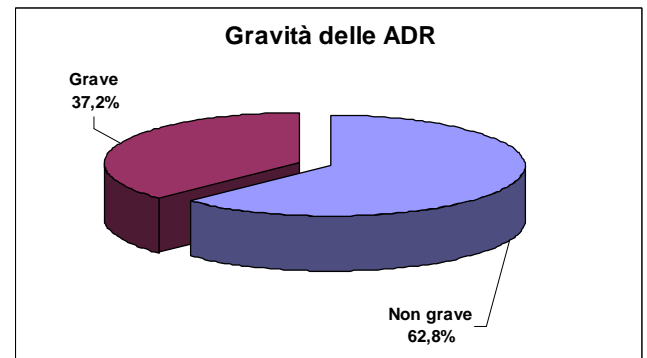


In base alla classificazione ATC si può osservare come nel primo trimestre prevalgono le reazioni

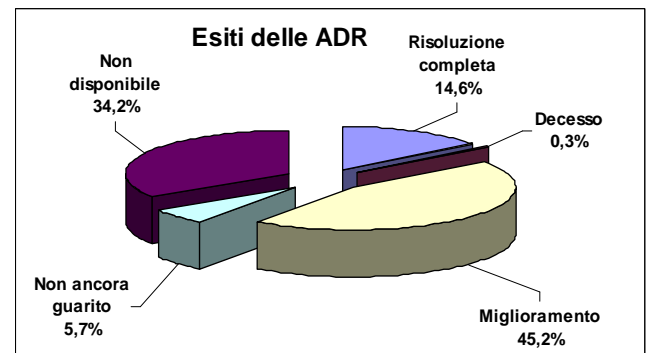
avverse dei farmaci classificati in "B", cioè dei farmaci cosiddetti ematologici, in particolare ASA e warfarin con le loro emorragie. Seguono i farmaci del sistema nervoso, rappresentati in particolare dal paracetamolo, e gli antifettivi, con la nota prevalenza di amoxicillina associata o meno all'acido clavulanico e da un discreto numero di reazioni avverse da vaccini per l'infanzia.

Analisi della gravità delle reazioni.

Le sospette reazioni avverse segnalate sono state valutate "gravi" nel 37.2% dei casi, in linea col dato annuale del 2011.



Analisi degli esiti degli eventi.

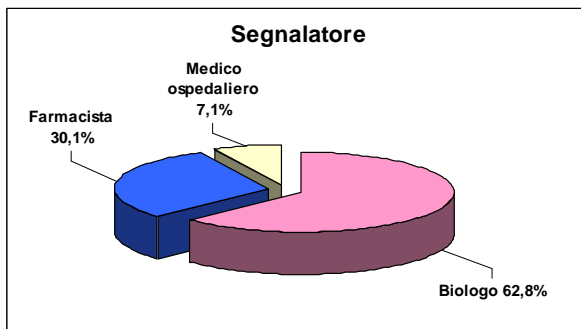


Le reazioni avverse vengono molto spesso rilevate in pronto soccorso: è difficile seguire l'esito finale degli eventi in quanto nella stragrande maggioranza dei casi i pazienti, una volta stabilizzati, vengono rinvii al medico curante per il prosieguo di indagini e terapie. Abbiamo quindi "miglioramento" nel 45% e "non disponibile" in un altro 34% di casi. Il 14% ha presentato "risoluzione completa".

Un caso è risultato mortale a seguito di una piastrinopenia da diclofenac.

Analisi dei segnalatori.

redatte con l'ausilio della UO Farmacia Ospedaliera, dove ha sede il personale preposto al monitoraggio delle reazioni avverse (farmacista – biologo borsista opportunamente formato). Tuttavia, una crescente percentuale di segnalazioni proviene direttamente dal personale medico – infermieristico che opera nei diversi reparti.



Il maggior numero di segnalazioni proviene dal Pronto Soccorso dell'Azienda Ospedaliera (Seriata, Alzano L.do, Piario e Lovere) e sono **Work in progress.**

Poiché l'andamento trimestrale non è completamente sovrapponibile a quello dell'intero anno 2011, ci riserviamo di valutare se i dati dei prossimi trimestri porteranno la media annuale ad un andamento simile a quello del 2011, con la possibilità di valutare se esiste un diverso andamento stagionale delle diverse tipologie di ADR.

Sospette ADRs pervenute presso A.O. Treviglio

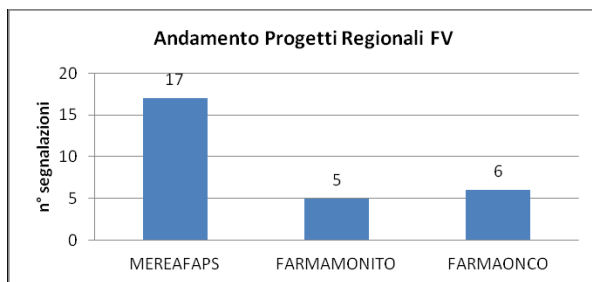
Mariella Dimatteo

Numero delle Segnalazioni

Nel I trimestre dell'anno 2012, l'azienda ospedaliera di Treviglio, ha inserito nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza ed inviato al Centro Regionale, per l'opportuno controllo e codifica, 28 schede di sospette ADR.

Le seguenti schede sono così distribuite tra i diversi progetti regionali di Farmacovigilanza:

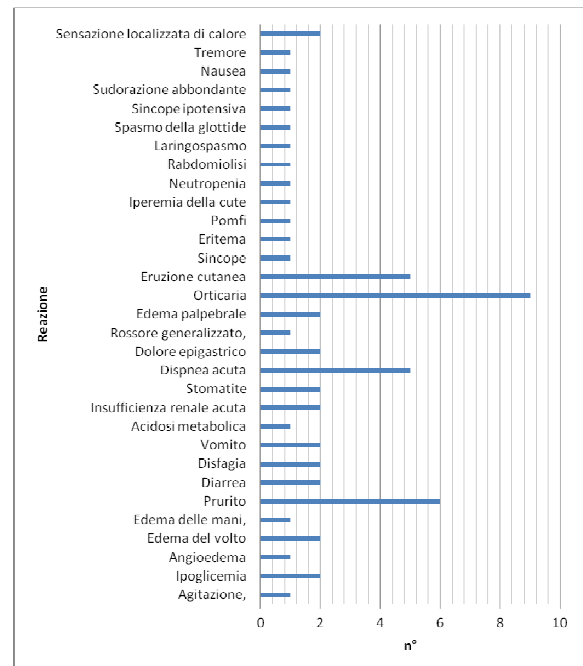
- ✓ MEREAFaPS : 17
- ✓ FARMAMONITO: 5
- ✓ FARMAONCO : 6



Analisi per tipologie di reazione

Sono state identificate ben 28 segnalazioni caratterizzate da reazioni avverse di natura diversa.

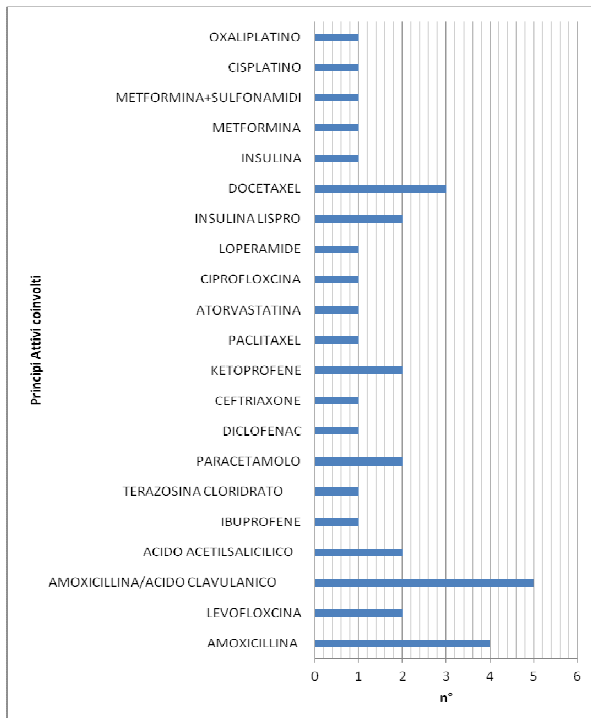
Le reazioni avverse più significative sono rappresentate da casi che prevedono il coinvolgimento dell'apparato cutaneo, con la comparsa di eruzioni cutanee generalizzate, prurito e pomfi. In particolare come mostra il grafico sottostante le reazioni orticarioidi rappresentano quelle più segnalate (9 eventi)



Analisi dei farmaci sospetti

Consideriamo ora il numero ed il tipo di farmaci imputati nelle segnalazioni di ADR ricevute.

Ogni scheda di segnalazione può sospettare più farmaci quali responsabili dell'ADR e le nostre 28 segnalazioni hanno interessato 35 principi attivi.



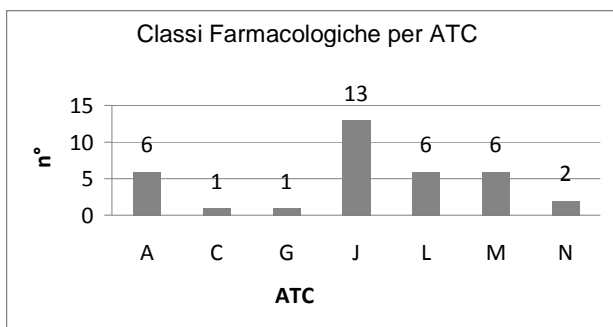
I principi attivi maggiormente coinvolti sono quelli appartenenti alla classe ATC degli “Antimicrobici generali per uso sistemico J” con 13 segnalazioni pari al 37 %.

Seguono con un numero uguale di eventi, pari a 6 le classi ATC dell':

- “Apparato Gastrointestinale e Metabolismo **A**”,
- “Farmaci Antineoplastici e Immunomodulatori **L**”
- “Sistema Muscolo Scheletrico **M**”

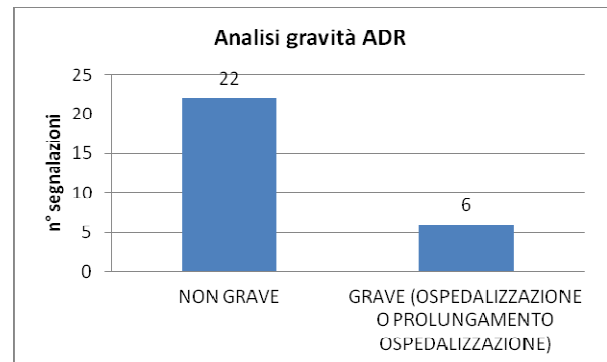
Le altre classi ATC C (Sistema Cardiovascolare); G (Sistema Genito-Urinario) e N (Analgesci); hanno coinvolto ciascuna una segnalazione.

Il grafico seguente illustra la distribuzione per classe farmacologica ATC:



Analisi della gravità

Per quanto riguarda la gravità delle reazioni, delle 28 schede di sospette ADR ricevute, 22 pari al 79% si riferivano a reazioni avverse non gravi e 6 pari al 21%, sono risultate gravi, mettendo in pericolo la vita del paziente, determinandone l'ospedalizzazione o un prolungamento della stessa.

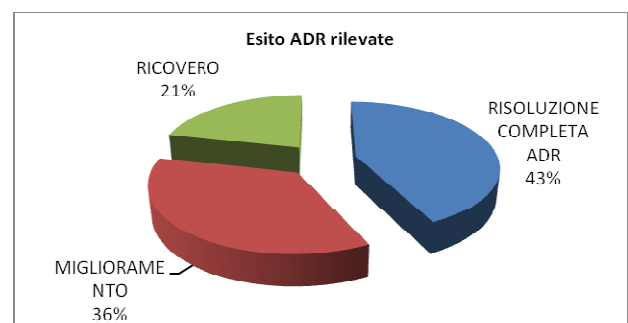


Analisi per esito

Durante il periodo di osservazione, delle 22 segnalazioni considerati “non gravi”, 12 schede hanno comportato una risoluzione completa della reazione, e 10 schede hanno determinato un miglioramento.

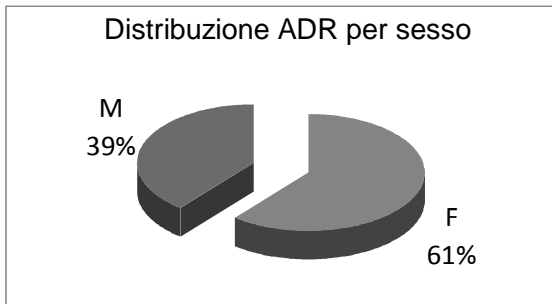
Nella maggioranza dei casi si è trattato di pazienti che durante la valutazione medica, in pronto soccorso, sono stati trattati farmacologicamente con somministrazione di terapia steroidea e antistaminico per via endovena, portando alla remissione della sintomatologia il giorno stesso.

Invece 6 casi, hanno richiesto per la loro gravità il ricovero del paziente, generalmente nei reparti di medicina.



Analisi per sesso e per età

Il maggior numero di segnalazioni sono state riscontrate in soggetti di sesso femminile con un numero di segnalazioni pari a 17 (61%) rispetto agli 11 casi che hanno coinvolto il sesso maschile.



Inoltre, il numero più alto di segnalazioni si è concentrato nella fascia di età di pazienti compresa tra i 18-64 anni con 20 casi di reazione avversa pari al (79%), seguito dalla fascia dei pazienti over 65, con 8 segnalazioni di ADR pari al (28 %).

Si evidenzia dalla tabella sottostante che queste fasce di età rappresentano, anche quelle fasce in cui si sono concentrate le ADR gravi.

Fascia di età'	N° ADR GRAVI	N° ADR NON GRAVI
----------------	--------------	------------------

< 1 mese	0	0
1 mese-2 anni	0	0
2-14 anni	0	0
12-17 anni	0	0
18-64 anni	2	18
Over 65 anni	2	6

Conclusioni e criticità:

I dati mostrano come la continua sensibilizzazione degli operatori sanitari presso la struttura ospedaliera, e la partecipazione di alcune unità strutturali ai progetti Regionali di Farmacovigilanza, continui a determinare un incremento del numero delle segnalazioni.

Permangono comunque alcune criticità, legate soprattutto ad una migliore precisazione da parte dei clinici del nome commerciale della molecola coinvolta nella segnalazione.

In particolare, per poter individuare il farmaco coinvolto, vista la presenza sul mercato di numerosi generici, è necessario indicare accanto al nome del principio attivo anche il nome della ditta produttrice.

Recenti Alert di Farmacovigilanza

Andrea Nisic

Edema polmonare associato all'uso topico di fenilefrina

Australian Prescriber N.35 apr 12, Issue 2

La **fenilefrina**, agonista dei [recettori \$\alpha\$ 1-adrenergici](#), è usato principalmente come vasocostrittore topico, decongestionante nasale e come agente dilatatore delle pupille. Sono stati pubblicati casi di pazienti che hanno sviluppato edema polmonare associato all'uso topico di fenilefrina nell'immediato periodo perioperatorio. Nella maggioranza dei casi, questi eventi sono sopraggiunti dopo la somministrazione di un beta bloccante per correggere l'ipertensione, probabilmente dovuta ad assorbimento sistemico di fenilefrina. Linee guida per l'utilizzo perioperatorio di fenilefrina sono state sviluppate dal New York State Department of Health, che raccomandano di utilizzare la più bassa dose efficace e di evitare l'impiego di calcio antagonisti o β -bloccanti per trattare l'ipertensione indotta da α agonisti (a seguito di assorbimento sistemico). [Groudine SB, Hollinger I, Jones J, DeBouno BA. New York State Guidelines on the topical use of phenylephrine in the operating room. Anaesthesiology 2000;92:859-64 .](#)

Eventi avversi oculari di tipo infiammatorio e utilizzo di bifosfonati

CMAG on line apr 12

Il rischio di eventi avversi oculari infiammatori, tra cui sclerite e uveite, non è riportato nei foglietti illustrativi dei bifosfonati orali.

E' stato esaminato il rischio di questi eventi in uno studio retrospettivo farmacoepidemiologico di coorte sui residenti della British Columbia che si erano sottoposti a visita oculistica dal 2000 al 2007. La coorte comprendeva 934.147 soggetti, tra cui 10.827 nuovi utilizzatori di bifosfonati e di 923.320 non utilizzatori. Il tasso di incidenza tra i nuovi utilizzatori era di 29/10.000 anni-

persona per l'uveite e di 63/10.000 anni-persona per la sclerite. Al contrario, l'incidenza tra le persone che non avevano utilizzato bifosfonati per via orale, era di 20/10.000 anni-persona per l'uveite e 36/10.000 per la sclerite.

I pazienti trattati con bifosfonati orali per la prima volta possono essere a più alto rischio di sclerite (rischio relativo [RR] aggiustato 1,51) e uveite (RR aggiustato 1,45) rispetto alle persone che non fanno uso di questi farmaci. I soggetti che assumono bifosfonati devono conoscere i segni e i sintomi di queste condizioni, in modo che possano chiedere tempestivamente una valutazione oculistica.

<http://www.cmaj.ca/content/184/8/E431.full.pdf+html>

Statement riguardo azitromicina e rischio di morte cardiovascolare

FDA maggio 12

Uno studio pubblicato sul New England Journal of Medicine il 17 maggio 2012, segnala un piccolo aumento delle morti cardiovascolari e del rischio di morte per qualsiasi causa nei soggetti trattati per 5 giorni con azitromicina rispetto ai soggetti trattati con amoxicillina, ciprofloxacina o che non assumono terapia. Tutti gli antibiotici appartenenti alla classe dei macrolidi, fra cui azitromicina, presentano come effetto di classe molto raro il prolungamento dell'intervallo QT che può esitare in aritmie anche fatali. Lo studio in oggetto ha esaminato azitromicina e non altri macrolidi. La FDA sta rivalutando i dati emersi dallo studio e comunicherà qualsiasi nuova informazione su azitromicina al termine della stessa.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm304372.htm>

Rischio di ipomagnesemia e incremento fratture ossee con l'uso prolungato degli inibitori di pompa protonica

MHRA aprile 12

L'uso prolungato di farmaci inibitori di pompa protonica (PPIs) è stato associato ad episodi di ipomagnesemia, talvolta seri. Alcuni casi si sono verificati dopo tre mesi di terapia, ma frequentemente tali eventi avversi si manifestano dopo un anno o più di terapia e ad alti dosaggi.

Sono più a rischio i pazienti che assumono farmaci che possono determinare la riduzione del magnesio ematico come digossina e diuretici. Gli operatori sanitari dovrebbero valutare l'opportunità di misurare periodicamente la concentrazione ematica di magnesio nei soggetti in terapia a lungo termine con gli PPIs o che assumono i farmaci sopracitati.

In due meta-analisi (Ecm CS, et al. Ann Fam Med 2011;9:257-67 e Kwok CS, et al. Bone 2011; 48:768-76) è emerso che i pazienti in terapia cronica con PPIs presentano un rischio di frattura ossea, soprattutto a carico del polso e della colonna vertebrale, aumentato del 10-40%. Le fratture si sono verificate principalmente nei pazienti anziani, ed è possibile che altri fattori di rischio abbiano contribuito alla genesi delle stesse.

Nei pazienti a rischio di osteoporosi si dovrebbe valutare un eventuale integrazione di vitamina D e calcio.

Poiché gli PPIs sono commercializzati anche come farmaci da banco, è necessario informare il paziente di attenersi scrupolosamente alla posologia indicata nel foglietto illustrativo, e di utilizzarli per brevi periodi.

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con152742.pdf>

Reazioni di ipersensibilità e mutazione del gene HLA-B*57:01

Proceedings of the National Academy of Sciences

Le reazioni avverse ai farmaci possono anche risultare fatali. Una nuova ricerca di La Jolla

Institute for Allergy & Immunology potrebbe portare a un nuovo metodo per identificare i rischi legati a reazioni potenzialmente fatali legate a ipersensibilità genetica nei confronti dei farmaci, prima che questi vengano resi disponibili per l'uso umano. Le reazioni di ipersensibilità sono simili alle reazioni allergiche, essendo dovute a una attivazione eccessiva del sistema immunitario verso presunte minacce estranee che in realtà non costituiscono pericolo. Gli scienziati hanno scoperto lo specifico meccanismo che lega il gene HLA all'ipersensibilità nei confronti dell'abacavir, farmaco usato per trattare l'Hiv. Come si legge sulla rivista "Proceedings of the National Academy of Sciences", gli studiosi hanno scoperto che le persone che hanno una mutazione genetica, chiamata "HLA-B*57:01", sono a serio rischio di manifestazioni di reazioni avverse per ipersensibilità, che possono essere anche fatali.

http://www.liai.org/pages/news-releases_may_29_2012

Cateteri venosi centrali trattati sulla superficie con clorexidina ed anafilassi

Australian Prescriber N.35 June 12, Issue 3

Alcuni tipi di cateteri venosi centrali (CVC) sono trattati sulla superficie con clorexidina al fine di ridurre la probabilità di infezioni; questo trattamento viene effettuato da alcuni fabbricanti dal 1990.

L'ipersensibilità alla clorexidina, legata alla liberazione di IgE, è considerata rara, si stima un caso ogni 38.500 posizionamenti di CVC, ma probabilmente questo dato è sottostimato. Nel 1998 l'FDA aveva emesso un documento dove informava sulle possibili reazioni di ipersensibilità alla clorexidina impiegata per impregnare i CVC. Nel corso degli anni in letteratura sono stati descritti altri casi sporadici di anafilassi. Recentemente la Therapeutic Good Administration Australiana (TGA) ha ricevuto tre reports di anafilassi associati all'inserzione di CVC trattati con clorexidina.

<http://www.australianprescriber.com/upload/pdf/articles/1294.pdf>

Zolpidem: anomalie del sonno ed amnesia

AustralianPrescriber N.35 June 12, issue 3

Zolpidem è un' agonista dei recettori per l'acido gamma amino butirrico (GABA) indicato per il trattamento a breve termine dell'insonnia. La Therapeutic Good Administration (TGA) ha rilevato l'aumento di ADRs da zolpidem. Le reazioni comprendono parasomnia, amnesia, allucinazioni, ripresa di depressione pre-esistente, tentativi di suicidio ed altri comportamenti bizzarri. Zolpidem non deve essere assunto con

Ricomercializzazione Tinset (oxatomide) 25 mg/mL gocce orali sospensione

Nota informativa AIFA del 30/05/2012

Tinset è indicato per la prevenzione e il trattamento delle affezioni allergiche, principalmente nei casi di rinite, asma estrinseco (ad esclusione delle crisi asmatiche acute), congiuntivite follicolare, orticaria cronica, dermatiti atopiche, allergie alimentari. Può venire associato ad altri medicinali corrispondenti a queste indicazioni, a condizione che il loro meccanismo d'azione differisca da quello di oxatomide.

Tinset 25 mg/ml gocce è controindicato all'uso nei bambini di età inferiore ad 1 anno ed in pazienti con insufficienza epatica grave.

In seguito a numerose segnalazioni di sovradosaggio verificatesi nei bambini trattati con Tinset 25 mg/ml gocce orali sospensione, a partire dal 2009 sono state adottate dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e dall'Azienda che lo produce diverse azioni correttive.

Recentemente sono stati segnalati casi di sovradosaggio verificatesi nei bambini per errore posologico. Le reazioni avverse segnalate sono state gravi: si sono



alcolici e particolare attenzione deve essere posta quando somministrato in concomitanza ad altri farmaci attivi sul SNC. TGA raccomanda il trattamento per brevi periodi, al massimo quattro settimane e sempre sotto attento controllo medico. La TGA suggerisce per l'insonnia farmaci alternativi a zolpidem e di informare i pazienti, quando questo viene prescritto, dei potenziali eventi avversi.

<http://www.australianprescriber.com/upload/pdf/articles/1294.pdf>

manifestate a carico del sistema nervoso centrale e del cuore (prevalentemente sopore e allungamento dell'intervallo QT) e si sono risolte dopo sospensione del trattamento.

Sono state intraprese azioni correttive quali la modifica del regime di fornitura di Tinset 25 mg/ml gocce orali sospensione da "Ricetta Ripetibile (RR)" a "Ricetta non Ripetibile (RNR)" e pertanto il farmacista potrà dispensare il medicinale solo dietro presentazione di ricetta medica da rinnovare volta per volta come da G.U. serie generale N. 94 del 21/04/2012.

AIFA ha approvato due distinti materiali educazionali, uno rivolto al farmacista e uno per il paziente (genitore o chi assiste il bambino), per ridurre l'errore posologico nei bambini o ingestione accidentale.

Al momento della dispensazione, il farmacista dovrà fornire l'Opuscolo "Come usare Tinset 25 mg/ml gocce orali sospensione", che sottolinea l'importanza della corretta posologia, i rischi di sovradosaggio ed i segni clinici che l'accompagnano.

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/approvazione-aifa-materiale-educazionale-su-tinset-25-mgml-gocce-orali-sospensione-oxatomide>

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)					
<i>(da compilarsi a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza)</i>					
1. INIZIALI DEL PAZIENTE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2. DATA DI NASCITA	3. SESSO	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE
6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI* <i>* se il segnalatore è un medico</i>			7. GRAVITA' DELLA REAZIONE: <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED. <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/ DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> NON GRAVE		
8. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR: <i>riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti</i>			9. ESITO <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL __/__/__ <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO IL __/__/__ <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE		
10. AZIONI INTRAPRESE: <i>specificare</i> <i>In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19</i>					
INFORMAZIONI SUL FARMACO					
11. FARMACO(I) SOSPETTO (il nome della specialità medicinale*)					
A) _____		12. LOTTO _____	13. DOSAGGIO/DIE _____		
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____		15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
B) _____		12. LOTTO _____	13. DOSAGGIO/DIE _____		
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____		15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
C) _____		12. LOTTO _____	13. DOSAGGIO/DIE _____		
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____		15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
<i>* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo e l'ora della somministrazione</i>					
16. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?		A: sì / no	B: sì / no	C: sì / no	
17. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?		A: sì / no	B: sì / no	C: sì / no	
18. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?		A: sì / no	B: sì / no	C: sì / no	
19. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?		A: sì / no	B: sì / no	C: sì / no	
20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO: A: B: C:					
21. FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO					
22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI, OMEOPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC. (specificare):					
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI PREDISPONENTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)					
INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE					
24. QUALIFICA DEL SEGNALATORE			25. DATI DEL SEGNALATORE		
O MEDICO DI MEDICINA GENERALE	O PEDIATRA DI LIBERA SCELTA	NOME E COGNOME			
O MEDICO OSPEDALIERO	O FARMACISTA	INDIRIZZO			
O SPECIALISTA	O ALTRO	TEL E FAX	E-MAIL		
26. DATA DI COMPILAZIONE			27. FIRMA DEL SEGNALATORE		
28. CODICE ASL			29. FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA		