



Bollettino di Farmacovigilanza della Rete Bergamasca

n.1/2015

Scheda di segnalazione eventi avversi TERAPIE AVANZATE

pag 3

UFFICIO DI FARMACOVIGILANZA
 Scheda N. _____
 Data della segnalazione _____
 Telefax 06/5978 4142

1. Segnalatore(i)

1.1 Da compilare a cura del segnalatore

1.1.1 Dati Segnalatore
 Cognome : _____
 Nome : _____

1.1.2 Qualifica : _____
 1.1.3 Recapito del Segnalatore
 Telefono : _____
 Fax : _____
 E-mail : _____
 Indirizzo : _____

1.1.4 Identificazione della ASL/UO/IRCSS _____

1.2 Da compilare a cura del responsabile di farmacovigilanza

1.2.1 Dati Responsabile di farmacovigilanza
 Cognome : _____
 Nome : _____

1.2.2 Qualifica : _____
 1.2.3 Recapito del Responsabile di farmacovigilanza
 Telefono : _____
 Fax : _____
 E-mail : _____
 Indirizzo : _____

Terapia cellulare
 Ingegneria Tissutale
 Terapia genica

2. Medicinale(i)

2.1 Descrizione e natura del medicinale _____
 2.2 N° identificazione o di lotto _____
 2.3 Nome del fabbricante _____
 2.4 Numero del protocollo clinico/AIC/autorizzazione _____

3. Paziente(i)

3.1 Donatore Eterologo Vivente Deceduto

3.1.1 Autologo
 3.1.2 N° identificazione donatore : _____
 3.1.3 Sesso : M F 3.1.4 Età : _____
 3.1.5 Data del prelievo : _____
 3.1.6 Luogo del prelievo : _____

3.2 Ricevente

3.2.1 N° identificazione ricevente : _____
 3.2.2 Sesso : M F 3.2.3 Età : _____
 3.2.4 Data della somministrazione : _____
 3.2.5 Luogo della somministrazione : _____

4. Descrizione della(e) reazione(i) avversa(e)

4.1 Data dell'insorgenza : _____
 4.2 Descrizione della reazione avversa (con specificazione del numero di dosi ricevute dal paziente prima della reazione avversa): _____
 4.3 Misure di follow-up: _____

5. Altri riceventi

5.1 Ci sono stati altri riceventi dello stesso medicinale : Sì (indicare i dati di seguito) No

| | | | |
|-----------------------------------|--|--|--|
| 5.1.1 Natura del medicinale | | | |
| 5.1.2 N° identificazione paziente | | | |
| 5.1.3 Data di somministrazione | | | |
| 5.1.4 Luogo di somministrazione | | | |

5.5 Indicare la banca di cellule/tessuti da cui è stata ottenuta la donazione, oppure indicare la MCB/WCB/linca e il relativo livello di produzione in cui è stata usata: _____

6. Azioni adottate

6.1 Informati altri responsabili di farmacovigilanza: Sì (indicare) No
 6.2 Informati altri centri di somministrazione: Sì (indicare) No

_____ Data e firma del Segnalatore
 _____ Data e firma del Responsabile di farmacovigilanza della struttura autorizzata

REPORT ADRs anno 2014 Rete Bergamasca

pag 4





Bollettino di Farmacovigilanza della Rete Bergamasca

■ Editore:

Azienda Sanitaria Locale della Provincia di Bergamo
24121 Bergamo - via Gallicciolli, 4

■ Coordinamento Editoriale:

Ufficio Relazioni con il Pubblico e Comunicazione Istituzionale
ASL Bergamo - ufficio.comunicazione@asl.bergamo.it

■ Coordinamento di Redazione:

Laura Spoldi - Samanta Sonzogni
Servizio Farmaceutico Territoriale
ASL Bergamo - fv@asl.bergamo.it

■ Progetto grafico e impaginazione:

Ufficio Relazioni con il Pubblico e Comunicazione Istituzionale
ASL Bergamo - ufficio.comunicazione@asl.bergamo.it

■ Stampa:

Azienda Sanitaria Locale della Provincia di Bergamo
24121 Bergamo - via Gallicciolli, 4

■ Tiratura:

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

Comitato Scientifico

Giorgio BARBAGLIO
Direttore Sanitario ASL Bergamo

Mario CAVALLAZZI
Responsabile Farmacia IOB

Laura CHIAPPA
Direttore Sanitario A.O. Papa Giovanni XXIII

Mariella DIMATTEO
Referente Progetti Regionali Farmacovigilanza
A.O. Treviglio

Marco GAMBERA
Direttore Servizio Farmaceutico Territoriale ASL Bergamo

Lavinia GILBERTI
Direttore S.C. di Farmacia - Responsabile Farmacovigilanza
A.O. Treviglio

Giancarlo GONELLA
Direttore Sanitario Casa di Cura San Francesco

Felice LANZENI
Direttore Sanitario Istituto Clinico Humanitas Gavazzeni

Monia M.B. LORINI
Responsabile Farmacovigilanza A.O. Papa Giovanni XXIII

Santino SILVA
Direttore Sanitario A.O. Treviglio

Bruna REA
Direttore Sanitario Clinica Castelli

Anna SPINETTI
Direttore Sanitario Casa di Cura San Donato

Laura SPOLDI
Responsabile Farmacovigilanza ASL Bergamo

Luca FORTIS
Responsabile Farmacovigilanza A.O. Bolognini Seriate

Giovanni TAVEGGIA
Direttore Sanitario Habilita

Michele TUMIATI
Direttore Medico FERB

Bruno ZANZOTTERA
Direttore Sanitario A.O. Bolognini Seriate

EDITORIALE

- 3 Novità degne di nota!
a cura della Dott.ssa Laura Spoldi

ASL BERGAMO

- 4 Sospette ADRs pervenute all'ASL Bergamo
Report anno 2014

A.O. PAPA GIOVANNI XXIII

- 6 Sospette ADRs registrate presso A.O. Papa Giovanni XXIII
Report anno 2014

A.O. BOLOGNINI SERIATE

- 9 Sospette ADRs registrate presso A.O. Bolognini Seriate
Report anno 2014

A.O. TREVIGLIO

- 11 Sospette ADRs registrate presso A.O. Treviglio
Report anno 2014

CASE REPORT

- 14 Interazione farmacodinamica tra Paroxetina e Tramadolo
A.O. Treviglio

14 APPROFONDIMENTI

TOOL

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



ANNO IV
Ed. GEN-FEB-MAR 2015
Trimestrale gratuito
d'informazione
di Farmacovigilanza

Tutti i diritti riservati. Distribuito con Licenza Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale. Based on a work at www.asl.bergamo.it. Permessi ulteriori rispetto alle finalità della presente licenza possono essere disponibili presso urp@asl.bergamo.it.



prossimo numero: luglio 2015

asl.bergamo.it



IL NOSTRO ESPERTO



Dott.ssa **Laura SPOLDI**
Responsabile Farmacovigilanza
ASL Bergamo

Novità degne di nota!



Scheda di segnalazione eventi avversi
TERAPIE AVANZATE

Prima di tutto un caloroso benvenuto al Dott. Luca Fortis, nuovo Responsabile di Farmacovigilanza dell'A.O. Bolognini Seriate che, già da questo numero del Bollettino di Farmacovigilanza della Rete Bergamasca, ci aggiorna sulla situazione delle reazioni avverse da farmaci raccolte nel 2014 nei vari Presidi dell'A.O. Bolognini Seriate. Siamo certi di instaurare con lui un ottimo rapporto collaborativo e che sappia coinvolgere nell'attività di Farmacovigilanza altri operatori della Sua Azienda. Dopo questo augurio, dedico il presente editoriale ad una notizia che mi ha particolarmente incuriosito: l'introduzione della Scheda sugli eventi avversi dei trattamenti effettuati con i medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva (Decreto del Ministero della Salute 16 gennaio, entrato in vigore il 24 marzo 2015). Ho pertanto aggiornato le mie conoscenze sulle "Terapie Avanzate" e Vi rendo partecipi delle informazioni che ho raccolto. In tempi recenti il mondo scientifico ha sviluppato la ricerca e lo sviluppo di una nuova categoria di farmaci biologici, basati su materiale genetico, cellule e tessuti che si sono dimostrati efficaci nella cura di svariate patologie. Questi farmaci presentano caratteristiche del tutto particolari e, proprio in virtù delle loro peculiarità, la loro produzione e sperimentazione è strettamente regolata a livello internazionale. Tale regolamentazione impone criteri specifici e selettivi atti a garantire, in primo luogo, la sicurezza del prodotto finale poiché destinato alla somministrazione a pazienti. La procedura di autorizzazione all'immissione in commercio prevede un'unica valutazione della qualità, della sicurezza e dell'efficacia del prodotto effettuata dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ed è valida in tutti i paesi dell'Unione Europea. Informazioni in merito ai prodotti per *Terapie Avanzate* attualmente in

fase di sperimentazione sono disponibili sulla pagina "sperimentazione e ricerca" del portale AIFA. I medicinali per *Terapie Avanzate* comprendono tutti quegli interventi terapeutici di nuova generazione definiti come: terapia genica, terapia cellulare e terapia tissutale.

■ La *terapia genica* è una tecnologia medica nella quale il DNA è direttamente utilizzato come una sostanza farmaceutica. Con questa tecnica, i geni o frammenti di questi vengono inseriti nel corpo umano con lo scopo di prevenire, trattare o curare una malattia. La terapia genica può potenzialmente curare molte malattie o disfunzioni sia genetiche che acquisite. ■ Si parla di *terapia cellulare* nel caso di preparazioni contenenti cellule vive allo scopo di ottenere un effetto terapeutico, diagnostico o preventivo. A tal fine le cellule subiscono "manipolazioni" più o meno estese quali ad esempio la selezione cellulare, l'espansione in vitro, la generazione di cloni anti infettivi o anti neoplastici. Le cellule maggiormente utilizzate nella messa a punto di prodotti di terapia cellulare sono le cellule staminali adulte: cellule non specializzate che possono essere selezionate da vari tessuti dell'organismo e dotate della singolare capacità di differenziarsi in diversi altri tipi di cellule del corpo. Le cellule possono essere autologhe (ricevente e donatore sono la stessa persona), allogeniche (il donatore e il ricevente sono due persone diverse) e xenogeniche (le cellule del donatore provengono da animale). ■ I prodotti di *terapia tissutale* contengono o consistono di cellule o tessuti ingegnerizzati somministrati agli esseri umani allo scopo di rigenerare, riparare o sostituire un tessuto umano. I primi prodotti messi a punto sono la cute artificiale, le ossa e la cartilagine. Il progresso della scienza medica è oggi molto veloce, molto presto tali terapie saranno più diffuse di quanto possiamo immaginare e saranno oggetto di particolare attenzione anche in termini di Farmacovigilanza. È stata approvata una apposita *Scheda di segnalazione eventi avversi Terapie Avanzate (Fac-simile in copertina)*, che Regione Lombardia ha inviato alle Aziende Sanitarie Lombarde insieme al testo del Decreto 16 gennaio 2015, con invito ad informare i Comitati Etici e i Responsabili di Farmacovigilanza. La lettera della R.L. ed i suoi allegati sono scaricabili dal seguente link: <http://goo.gl/V64mdJ>. □

HOLOCLAR®, febbraio 2015: autorizzazione condizionata per l'immissione in commercio, **terapia avanzata a base di cellule staminali autologhe in grado di restituire la vista a pazienti con gravi ustioni della cornea**. La ricerca di questo farmaco è italiana - UNI di Modena e Reggio Emilia con i Laboratori Chiesi Farmaceutici S.p.a.

ChondroCelect®, ottobre 2009: autorizzazione per l'immissione in commercio, **prodotto cellulare da usare nell'impianto autologo di condrociti** - le cellule sono prese dal ginocchio dello stesso paziente, fatte moltiplicare per averne congrue quantità e reimpiantate nel punto dove servono. ChondroCelect® è indicato per riparare difetti cartilaginei sintomatici del condilo femorale del ginocchio nel paziente adulto.

5 maggio 2015: la ditta GSK, Fondazione Telethon e Ospedale S. Raffaele hanno chiesto autorizzazione a EMA per l'approvazione della **terapia genica per il trattamento della malattia rara "Immunodeficienza combinata grave da difetti di adenosin-deaminasi (ADA-SCID)"**, per i malati che non hanno la possibilità di accedere al trapianto di midollo da donatore familiare compatibile per il sistema HLA (human leukocyte antigen). L'ADA-SCID è una patologia rarissima nella quale i pazienti non possono produrre linfociti, e quindi hanno un sistema immunitario deficitario, che porta a malattie gravi. I bambini affetti da questa malattia raramente sopravvivono più di 1 o 2 anni, se non si riesce a ristabilire la funzione immunitaria.

—Laura Spoldi

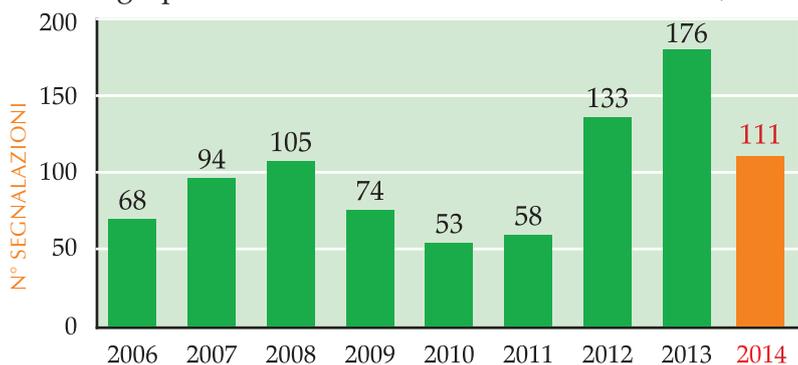
Dott.ssa **Laura SPOLDI**
Responsabile Farmacovigilanza
ASL Bergamo

Sospette ADRs pervenute all'ASL Bergamo

—Testo di *Laura Spoldi*

Numero delle segnalazioni

Nel 2014 sono pervenute all'ASL Bergamo 111 schede di sospetta ADR, di cui 53 provenienti da Medici di Assistenza Primaria (46) e Pediatri di libera scelta (7), con una diminuzione del 37% rispetto al 2013. Il trend negativo delle segnalazioni spontanee è stato certamente determinato da diversi fattori: ■ nel 2014 la Regione non ha più dato l'obiettivo della FV ai DG delle Aziende Sanitarie; ■ il Dipartimento di Cure Primarie non ha dato l'obiettivo di segnalare le ADR ai MMG e ai PLS; ■ la diminuzione delle risorse di personale ed economiche volte a supportare progettualità in questo settore. Le minori risorse dedicate alla FV hanno alleggerito lo stimolo sugli operatori sanitari, dai quali però ci aspettavamo il mantenimento dell'impegno dimostrato nel 2013, anche in seguito ad inviti del Direttore del Dipartimento Cure Primarie e Continuità Assistenziale. A conferma di quanto sopra espresso, le energie profuse dall'ASL verso i cittadini cominciano, invece, a dare i risultati attesi. Nel 2014 abbiamo ricevuto 8 segnalazioni direttamente dai cittadini, mentre negli anni precedenti nessuna segnalazione era mai arrivata dai cittadini.



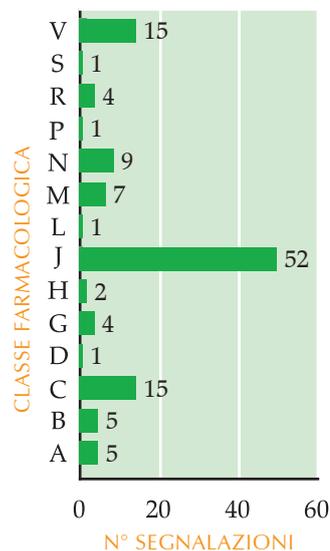
IN ALTO
ASL Bergamo: andamento delle segnalazioni spontanee registrato dal 2006 al 2014

Analisi per sesso

Delle 111 schede di sospette ADRs ricevute, 63 sono insorte in donne, le restanti 48 in uomini. Come negli anni precedenti, è stata confermata la prevalenza dei segnali di ADR nel sesso femminile. Forse le donne segnalano più degli uomini.

Analisi dei farmaci sospetti e della gravità delle reazioni

Delle 111 schede di sospette ADR ricevute, 20 sono segnalazioni di reazioni avverse gravi, delle quali 1 ha causato il decesso del paziente. 85 segnalazioni sono state non gravi e 4 di gravità non definita. I pazienti in politerapia over 65 anni sono i soggetti maggiormente esposti al pericolo di reazione avversa. Il numero delle segnalazioni spontanee provenienti dal nostro territorio (Medici di Assistenza Primaria, Case di Cura, RSA e RSD) rimane lontano dal gold-standard indicato dall'OMS di 300 segnalazioni ADR/anno/1.000.000 di abitanti, ma dobbiamo tener conto che ASL Bergamo raccoglie solo le segnalazioni provenienti dal territorio. Quelle raccolte dai Pronto Soccorso degli Ospedali o riscontrate in regime di ricovero ospedaliero, che sono assai più numerose, confluiscono ai responsabili di FV delle A.O. Poiché ogni sospetta ADR può coinvolgere più farmaci, le 111 schede di segnalazione hanno acceso l'attenzione su 122 principi attivi. I farmaci più frequentemente sospettati sono stati: ■ Farmaci anti-infettivi per uso sistemico e vaccini, con 52 segnalazioni; ■ Farmaci del Sistema cardiovascolare, con 15 segnalazioni; ■ Farmaci del SNC, con 9 segnalazioni. Il grafico a destra illustra la distribuzione di sospetta ADRs per ATC di classe farmacologica.



A DESTRA
ASL Bergamo: distribuzione delle sospette ADRs suddivise per classe farmacologica (ATC) anno 2014

■ Analisi dei segnalatori

I **Medici di Assistenza Primaria** sono stati i segnalatori più attivi, con **46 ADRs** segnalate, seguono i **Medici Ospedalieri** operanti presso le Cliniche private accreditate e non, con **22 segnalazioni**, i **Farmacisti** convenzionati del terri-

torio con **11** ed i **Pediatri di libera scelta** con **7 ADRs** segnalate. **12 segnalazioni** sono pervenute da **Infermieri Professionali** e **8** dai **Cittadini** (in genere familiari del paziente), che hanno compilato l'apposito modulo.

■ Analisi per fasce d'età

Dall'analisi delle 111 schede di sospette ADRs pervenute, **41** sono attribuibili a soggetti **over 65** anni, arruolati nel progetto VIGER. **14** reazioni segnalate sono insorte in **età pediatrica** e sono riconducibili ai **vaccini**, all'uso di **Paracetamolo** e di **Ibuprofene** sospensione pediatrica.

A DESTRA

ASL Bergamo: segnalazioni suddivise per fasce d'età (anno 2014)

| FASCE ETÀ | ADRs GRAVI | N° ADRs |
|---------------|------------|------------|
| <1 mese | 0 | 0 |
| 1 mese-2 anni | 1 | 4 |
| 2-11 anni | 3 | 10 |
| 12-17 anni | 2 | 7 |
| 18-64 anni | 8 | 49 |
| >65 anni | 6 | 41 |
| TOTALE | 20 | 111 |

■ Progetti di Farmacovigilanza Attiva

I progetti di FV Attiva sui quali abbiamo lavorato negli ultimi anni (VIGER e INTERAZIONI FARMACI per evitare le possibili interazioni farmacologiche nei pazienti anziani in politerapia) sono finiti il 31/12/2013 e non sono più stati finanziati.

1) **Progetto "VIGER"**- Iniziato a fine 2011 e terminato il 31/12/2013. Nel 2014 abbiamo continuato a trasmettere all'H. Sacco di Milano le segnalazioni ADR dei pazienti over 65 anni di età in politerapia e ad inviare il Report bimestrale VIGER con le segnalazioni ricevute nei 2 mesi, approfondite e commentate a cura dei farmacologi dell'UNI di MI-H. Sacco, coordinati dal Centro Regionale di FV. Per il progetto VIGER, nel 2014 non abbiamo avuto il supporto di farmacisti dedicati. 2) **Progetto "INTERAZIONI FARMACI"**- Iniziato nel 2011, necessita del supporto di un software informatico dedicato, con un certo onere di spesa. Abbiamo espresso alla Regione la volontà di proseguire il progetto insieme ad altre ASL (ASL di Pavia capo-

fila), beneficiando di un unico finanziamento regionale; poiché il finanziamento non è stato autorizzato dalla RL, purtroppo, nel 2014 e fino ad oggi il progetto è stato sospeso. 3) **Progetto "FARMACI E CITTADINI"** dell'ASL Bergamo, conseguito isorisorso. Nel corso del 2014 l'ASL ha dunque realizzato una campagna di comunicazione attraverso un POSTER a colori rivolto ai cittadini per invitarli a segnalare le sospette ADRs, anche autonomamente, preferibilmente per via telematica. Inoltre con il 2014 il Bollettino di FV ha cambiato veste: alla formula on line si è aggiunta quella cartacea, accessibile a chi non ha dimestichezza con il computer e che viene distribuita nelle sale d'aspetto delle Cliniche e delle 3 Aziende Ospedaliere della provincia di Bergamo (*Tiratura 500 copie*). Il BFV viene anche inviato per posta elettronica a tutti i Medici, Farmacisti, Ospedali, Case di Cura, e RSA della provincia di Bergamo e ai Distretti Socio Sanitari Asl Bergamo.

■ Criticità e Conclusioni

Nel 2014 abbiamo ricevuto dai **Cittadini 8 schede di sospetta ADR**. Negli anni scorsi non ne avevamo mai ricevute. È stato sempre necessario contattare il segnalatore telefonicamente per completare le informazioni mancanti, riscontrando sempre grande collaborazione e gratitudine. Per le segnalazioni riguardanti vaccini, successivamente al loro inserimento nella rete nazionale di FV, AIFA ha chiesto relazione clinica dei Pediatri curanti, generando un circolo virtuoso di approfondimento. Anche le ditte fornitrici dei medicinali segnalati hanno chiesto ulteriori indagini. Una sospetta ADR grave da vaccino Morbillo Parotite Rosolia (MRP) è stata segnalata dai genitori come causa dell'insorgenza di un quadro autistico; anche se in letteratura sono comparsi molti articoli che escludono la responsabilità del Vaccino MRP quale causa di autismo. 2 ADR identiche sono arrivate da 2 conviventi, in terapia con Isoniazide 300 mg com-

prese per la cura della TBC, che hanno segnalato effetti indesiderati (astenia, insonnia, senso di stordimento) tali da dover interrompere la terapia. I cittadini segnalano anche ADR conseguenti all'assunzione di integratori alimentari o parafarmaceutici. Queste ultime segnalazioni devono essere trasmesse al Ministero della Salute via Fax, ma non devono essere inserite nella rete nazionale di FV. Ritengo che il metodo di lavoro più efficace sia quello di interagire con gli operatori sanitari, coinvolgendoli in progetti specifici, indirizzando la loro attenzione su problemi di farmaco-terapia e chiedendo loro di partecipare attivamente a varie iniziative, per es., riportando la loro esperienza con scritti, conferenze, interviste e quant'altro. Proseguiremo sulla stessa linea, auspicando una maggiore partecipazione da parte degli infermieri professionali (oggi poco presenti) e dei cittadini-pazienti. □

Dott.ssa **Monia M.B. LORINI**
Responsabile Farmacovigilanza
A.O. Papa Giovanni XXIII

Sospette ADRs registrate presso A.O. Papa Giovanni XXIII

—Testo di *Monia M.B. Lorini*

IN BASSO
A.O. Papa Giovanni XXIII:
andamento delle segnalazioni
spontanee registrato
dal 2010 al 2014



Numero delle segnalazioni

Negli ultimi cinque anni il numero di segnalazioni pervenute al Responsabile di Farmacovigilanza ha avuto un andamento altalenante, con una **significativa riduzione nell'ultimo anno**. Questo fenomeno è giustificato dal fatto che nel corso del 2014, alcuni Progetti di Farmacovigilanza Attiva promossi da Regione Lombardia, per motivi di organizzazione locale sono stati temporaneamente sospesi.

Analisi dei SOC (Classi Organo Sistemiche)

Un gran numero di segnalazioni che pervengono dal Progetto Regionale di Farmacovigilanza FARMAMICO (1) e questo giustifica il fatto che il **23,2%** delle segnalazioni interessi **variazioni di esami diagnostici** (prevalentemente variazioni dell'INR). Segue per il **12,8%** reazioni a carico della **cute e del tessuto sottocutaneo** quali eruzioni cutanee più o meno estese, prurito, orticaria. Di queste una buona percentuale (15%), hanno riguardato la **Sindrome da eritrodissesi palmoplantare**, un effetto indesiderato ben noto e spesso associato a trattamenti chemioterapici con inibitori del recettore del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGFR) e, anche se meno segnalato nelle banche dati di Farmacovigilanza, con gli inibitori del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR). Nello specifico, tale reazione ha coinvolto l'inibitore del VEGFR Sunitinib (*Sutent*[®]) e Panitumumab (*Vectibix*[®]) inibitore dell'EGFR.

so associato a trattamenti chemioterapici con inibitori del recettore del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGFR) e, anche se meno segnalato nelle banche dati di Farmacovigilanza, con gli inibitori del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR). Nello specifico, tale reazione ha coinvolto l'inibitore del VEGFR Sunitinib (*Sutent*[®]) e Panitumumab (*Vectibix*[®]) inibitore dell'EGFR.

A SINISTRA
A.O. Papa Giovanni XXIII:
Classi Organo Sistemiche
(SOC) coinvolte (anno 2014)

| CLASSI ORGANO SISTEMICHE (SOC) | % |
|--|------|
| Esami diagnostici | 23,4 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 12,9 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 9 |
| Patologie gastrointestinali | 8,8 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 7,1 |
| Patologie del sistema nervoso | 5,7 |
| Patologie dell'occhio | 4,9 |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | 4,6 |
| Infezioni e infestazioni | 3,8 |
| Patologie vascolari | 3 |
| Disturbi psichiatrici | 2,7 |
| Patologie cardiache | 2,7 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 2,2 |
| Patologie renali e urinarie | 1,9 |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni delle procedure | 1,6 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | 1,4 |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | 1,4 |
| Disturbi del sistema immunitario | 0,8 |
| Patologie epatobiliari | 0,8 |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | 0,5 |
| Procedure mediche e chirurgiche | 0,5 |
| Patologie endocrine | 0,3 |

Relativamente alle cause che portano a tale patologia, sono state proposte diverse ipotesi:

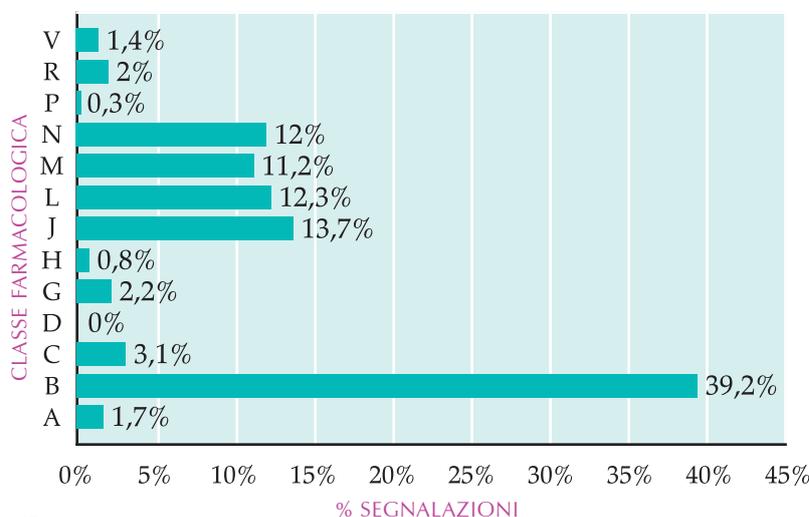
- l'alterata secrezione delle ghiandole sudoripare che può portare ad una siringo-metaplasia delle ghiandole stesse;
- microtraumi di capillari che si trovano in siti posti sotto sollecitazione meccanica (palmo della mano e pianta del piede appunto) che determinerebbero una penetrazione particolare dell'agente nocivo nel tessuto cutaneo adiacente;
- aumento della attività di determinati enzimi nei cheratinociti, i cui prodotti di degradazione si accumulano in aree della pelle specifiche.

Il fastidio e il dolore che derivano da tale mani-

festazione, possono interferire con le attività quotidiane del paziente. Alla sospensione della chemioterapia, il processo gradualmente si risolve nell'arco di 1-2 settimane senza complicazioni.

Altre reazioni segnalate, come indicato nella tabella a pagina 6, hanno riguardato per un 9% l'apparato respiratorio e del mediastino, l'apparato gastrointestinale (8,7%) e il sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo (7,1%). Di questo ultimo gruppo, il 65% ha riguardato l'osteonecrosi della mascella, una reazione nota in letteratura, che coinvolge i bifosfonati. Nello specifico i medicinali coinvolti sono stati l'Acido Zoledronico e l'Alendronato.

■ Analisi dei farmaci sospetti e della gravità delle reazioni

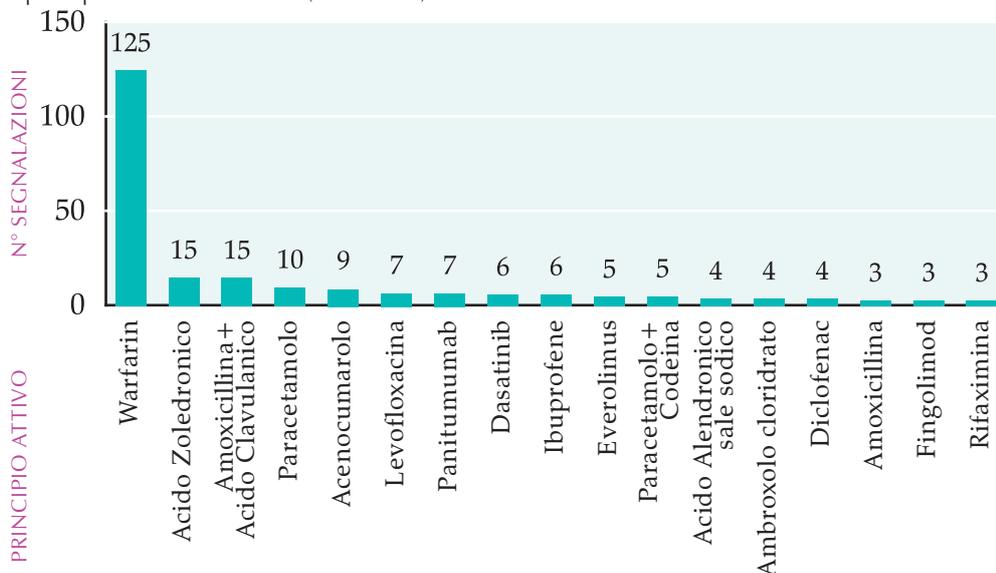


IN ALTO

A.O. Papa Giovanni XXIII: distribuzione delle sospette ADRs suddivise per classe farmacologica (ATC) anno 2014

IN BASSO

A.O. Papa Giovanni XXIII: distribuzione delle sospette ADRs suddivise per principio attivo del farmaco (anno 2014)



Se suddividiamo i principi attivi individuati dal segnalatore come sospetti, secondo la classificazione ATC (2), i medicinali maggiormente rappresentati sono quelli del gruppo B ossia sangue e organi ematopoietici (39,2%) ed in particolare, 125 segnalazioni di ADRs sono state ascritte al Warfarin.

Come già indicato nei precedenti rapporti, questo notevole coinvolgimento degli antitrombotici nelle ADRs è giustificato dall'elevato numero di schede di segnalazione provenienti dal Progetto Regionale di Farmacovigilanza FARMAMICO. Seguono il gruppo degli antimicrobici (J), degli antineoplastici (L) e del sistema nervoso (N) con il 12%. Nel grafico in alto a sinistra viene dettagliata la distribuzione delle sospette ADRs secondo la classificazione per ATC mentre

nel grafico in basso a sinistra per principio attivo (sono stati inseriti i principi attivi con una segnalazione maggiore o uguale a 3).

La percentuale di reazioni avverse definite come non gravi è stata del 73% pari a 202 schede, mentre il rimanente 27% (75 schede) ha riguardato reazioni gravi che hanno portato a:

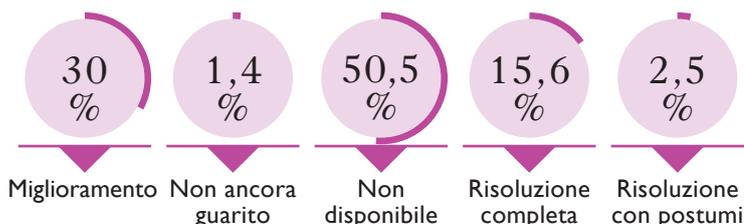
- ospedalizzazione o a un prolungamento dell'ospedalizzazione del paziente (44 schede);
- altra grave condizione (26 schede);

continua a pag. 8

- invalidità grave o permanente (2 schede);
- pericolo di vita del paziente (3 schede) a seguito di:

1) acidosi metabolica/acidosi lattica e insufficienza renale da metformina;
2) tossicità da carbolitio (Carbolithium®) in un paziente in trattamento con il medicinale da anni;
3) diarrea di grado G3, astenia e calo ponderale in paziente in emodialisi e in trattamento con Everolimus (Afinitor®) per carcinoma del rene. Tale reazione ha portato a difficoltà nell'effettuare la seduta di emodialisi.

Tutte e tre queste reazioni sono state classificate dal Centro Regionale di Farmacovigilanza come possibilmente correlata al medicinale.



IN ALTO A.O. Papa Giovanni XXIII:
situazione attuale delle ADRs segnalate (anno 2014)

Com'è possibile vedere dal grafico in alto, la maggior parte delle ADRs segnalate è in fase di **miglioramento** (30%) ed nel **15,6%** dei casi si è avuto una **risoluzione completa**.

Purtroppo, per la metà delle segnalazioni non è stato possibile avere informazioni relativamente all'esito finale della reazione.

■ Analisi per sesso e fasce d'età

Le segnalazioni pervenute hanno coinvolto nel **42,6%** soggetti di **sesso maschile** e nel **53,4%** di quello **femminile**. Per un **5%** non è stato possibile avere questo dato, in quanto queste segnalazioni provengono da studi osservazionali prospettici che sono state trasmesse al responsabile di farmacovigilanza direttamente dall'Azienda Farmaceutica responsabile dell'AIC del medicinale. Per quanto riguarda invece la distribuzione per età, il numero più alto di segnalazioni si è concentrato nella fascia di **età over 65 anni** con **219 casi di ADRs** pari al **63,5%** e di queste, il **33,5%** hanno riguardato soggetti di età uguale o superiore agli **80 anni**. Tale dato è giustificato dal fatto che queste ultime segnalazioni provengono quasi esclusivamente dal Progetto FARMAMICO che coinvolge soprattutto pazienti anziani.

| FASCE ETÀ | ADRs GRAVI | ADRs NON GRAVI | N° ADRs |
|---------------|------------|----------------|------------|
| <1 mese | 0 | 0 | 0 |
| 1 mese-2 anni | 0 | 0 | 0 |
| 2-11 anni | 0 | 1 | 1 |
| 12-17 anni | 0 | 0 | 0 |
| 18-64 anni | 31 | 69 | 100 |
| >65 anni | 44 | 132 | 176 |
| TOTALE | 75 | 202 | 277 |

IN ALTO A.O. Papa Giovanni XXIII: segnalazioni suddivise per fasce d'età (anno 2014)

Spesso, questa categoria di pazienti, per la concomitante presenza di più patologie, assumono oltre che gli anticoagulanti anche altri farmaci che possono interferire. Come indicato nella tabella in alto, fa seguito la fascia dei pazienti di età compresa tra i **18-64 anni** con **100 segnalazioni** pari al **36%** mentre solo per il **0,5%** ossia un caso la segnalazione ha riguardato un paziente in età pediatrica.

■ Conclusioni

Benché il numero delle schede pervenute nel 2014 sia diminuito rispetto al 2013, si rileva un aumento delle schede di sospetta segnalazione di reazione avversa provenienti dalla pratica clinica e quindi al di fuori di progetti di farmacovigilanza attiva. Questo è un dato molto importante in quanto evidenzia una maggiore sensibilità di tutti gli operatori sanitari alla vigilanza dei medicinali.

Infine, si ricorda che tutte le attività correlate alla Farmacovigilanza (segnalazione ADRs, circolazione di informazioni provenienti da Autorità Competenti etc.) hanno l'obiettivo di migliorare le conoscenze su un medicinale o una classe di medicinali al fine di migliorare la pratica terapeutica. □

Note: (1) Studio osservazionale di Farmacovigilanza: Miglioriamo la comunicazione – Studio di Farmacovigilanza rivolto ai pazienti con particolare attenzione a quelli seguiti dall'Ambulatorio Anticoagulanti degli Spedali Civili di Brescia e degli altri Centri Lombardi di dimensioni rilevanti; (2) Sistema di Classificazione Anatomico Terapeutico e Chimico

Dott. Luca FORTIS
Responsabile Farmacovigilanza 2015
A.O. Bolognini Seriate

Dott. Antonio STRIPPOLI
Responsabile Farmacovigilanza 2014
A.O. Bolognini Seriate

Dott.ssa Ludovica PIAZZONI
Borsista
Progetto FARMAMONITO

Giovanna KHAWAM
Borsista
Progetto MEREAFoPS

REPORT 2014

Sospette ADRs registrate presso A.O. Bolognini Seriate

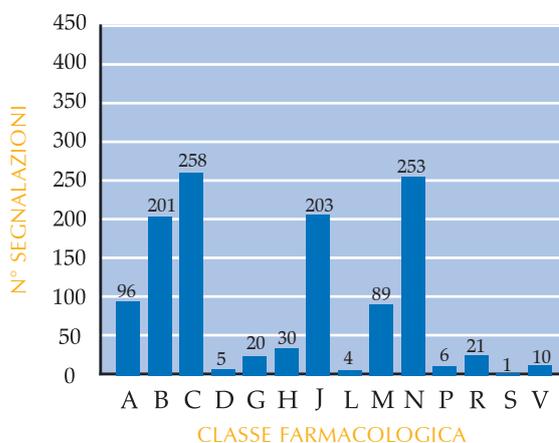
—Testo di Ludovica Piazzoni, Giovanna Khawam, Luca Fortis, Antonio Strippoli

Numero delle segnalazioni

Durante l'anno 2014 sono insorte nei presidi della A.O. Bolognini di Seriate **876 sospette Reazioni Averse** conseguenti all'uso di farmaci. Il dato è in flessione del 20% circa rispetto all'anno precedente a causa della conclusione dei Progetti Regionali di Farmacovigilanza.

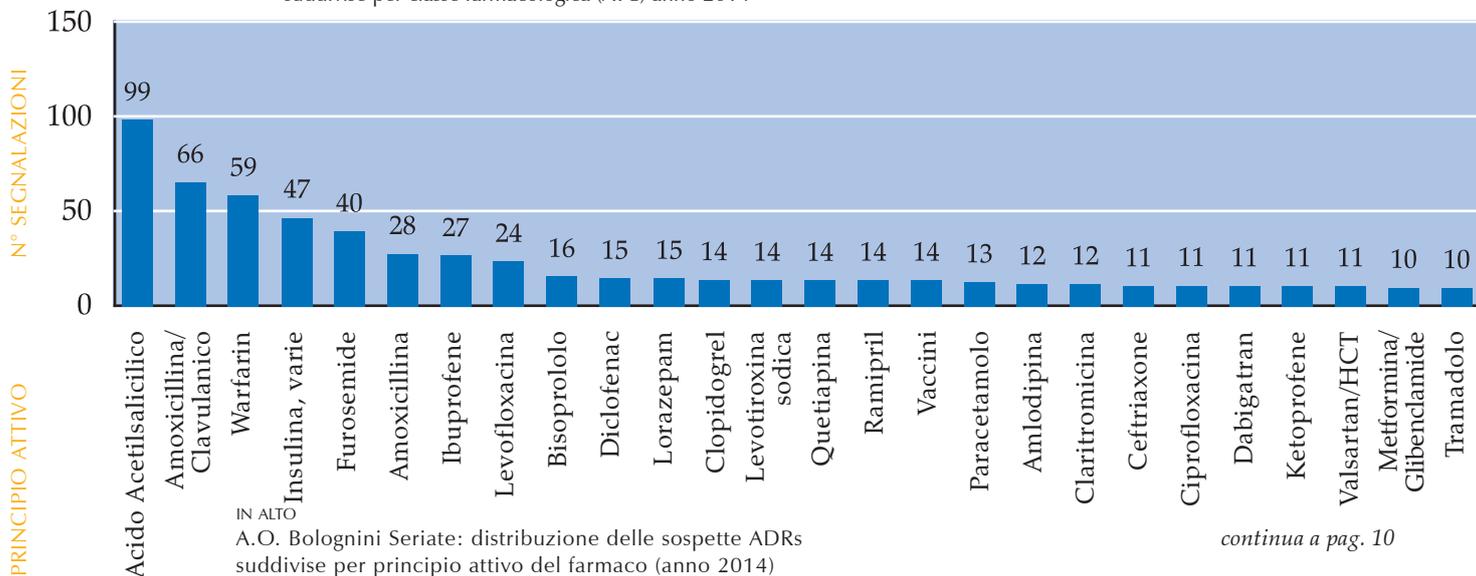
Analisi per principi attivi

La distribuzione dei principi attivi più spesso coinvolti in segnalazioni di ADRs è in linea con quella registrata negli anni precedenti e vede ai primi posti l'Acido Acetilsalicilico, principalmente utilizzato a basse dosi come antiaggregante, l'Amoxicillina, in associazione o meno ad Acido Clavulanico, e il Warfarin. Pur non essendo evidente nessun nuovo principio attivo entrato nel gruppo dei più coinvolti, si segnala che questo dato andrebbe correlato alle dimensioni dell'utilizzo di ciascun principio attivo sul territorio per una più corretta valutazione del rischio di utilizzo.



In base alla classificazione ATC, durante l'anno continuano a prevalere le reazioni da farmaci cardiovascolari (C), manifestatesi con sincope, ipotensioni, squilibri elettrolitici, da farmaci neurologici (N) e da farmaci antinfettivi (J). Numerose sono anche le emorragie da anticoagulanti o antiaggreganti (B). Mentre nelle classi J e B pochi principi attivi sono responsabili della maggior parte delle ADRs e sono identificabili nel grafico sottostante, per le classi N e C la rosa di principi attivi che concorre al totale è molto più ampia e non si identificano molecole particolarmente segnalate.

IN ALTO A DESTRA
A.O. Bolognini Seriate: distribuzione delle sospette ADRs suddivise per classe farmacologica (ATC) anno 2014

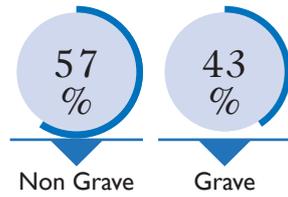


IN ALTO
A.O. Bolognini Seriate: distribuzione delle sospette ADRs suddivise per principio attivo del farmaco (anno 2014)

continua a pag. 10

Analisi della gravità delle reazioni

Le sospette ADRs sono state ritenute **gravi** nel 43% dei casi e **non gravi** nel restante 57%; anche in questo caso il dato è sovrapponibile a quanto già osservato negli anni precedenti.

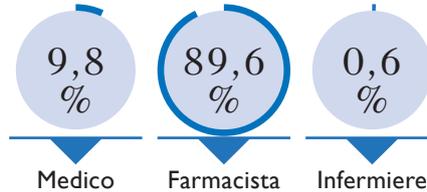


IN ALTO
A.O. Bolognini Seriate: gravità delle ADRs (anno 2014)

A DESTRA
A.O. Bolognini Seriate: i segnalatori (anno 2014)

Analisi dei segnalatori

Il maggior numero di segnalazioni proviene dai PS dell'A.O. ed è stata redatta con l'ausilio della U.O. Farmacia nell'ambito dei Progetti di Farmacovigilanza Attiva. Risulta in crescita la segnalazione da parte del personale Medico-Infermieristico rispetto agli anni precedenti, in risposta al tentativo di un maggiore coinvolgimento di queste figure nelle attività di Farmacovigilanza.



Analisi degli esiti degli eventi

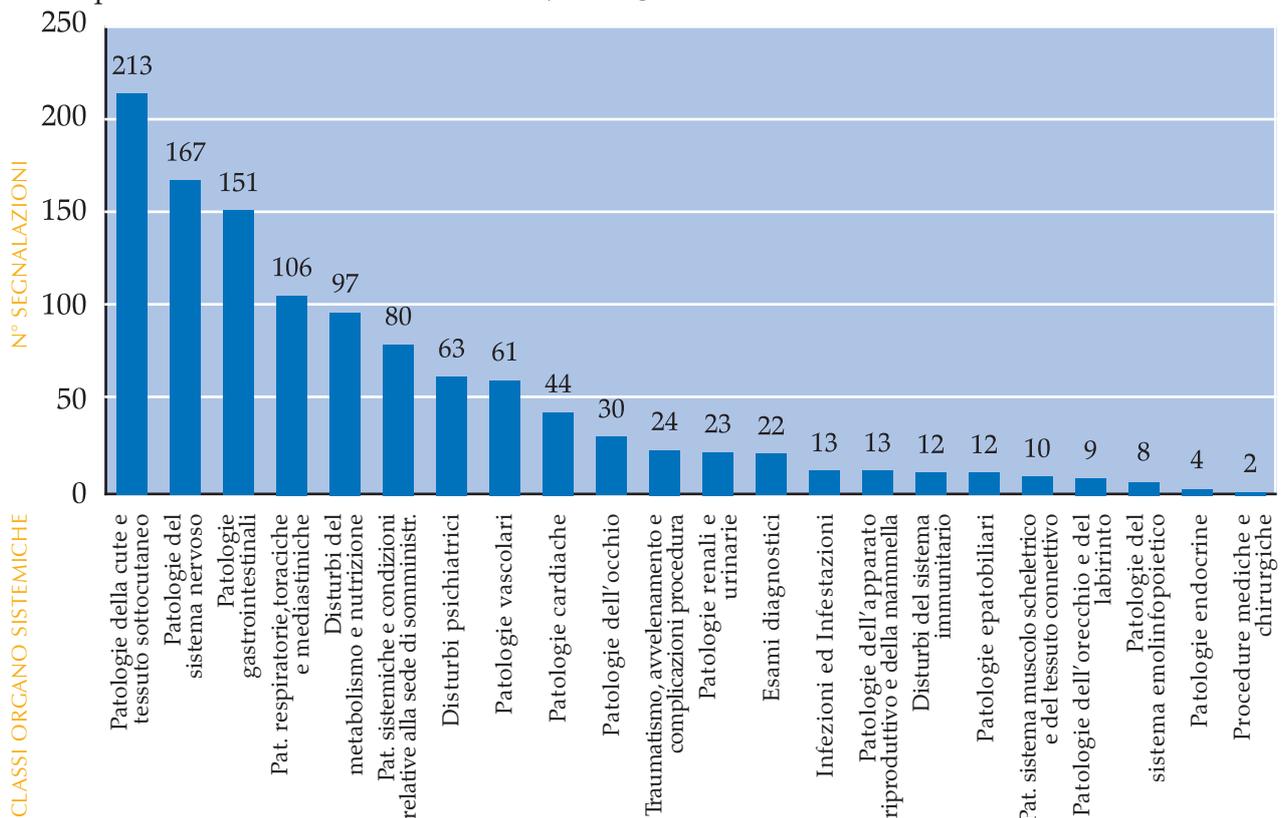
La maggior parte delle segnalazioni proviene dal pronto soccorso: questo dato giustifica il fatto che la maggior parte degli eventi si concluda con un **miglioramento** (77%) a cui segue la dimissione del pa-

ziente dal PS. Verosimilmente l'esito finale sarà nella maggior parte dei casi una risoluzione completa ma il rinvio al curante non permette al segnalatore di seguire l'evoluzione del decorso fino alla guarigione.

Analisi dei SOC (Classi Organo Sistemiche)

Dall'analisi delle Classi Organo Sistemiche coinvolte si evidenzia come il **distretto cutaneo** sia il **più colpito**. Il dato correla con l'informazione sopra riportata relativa all'alta frequenza di segnalazioni di reazioni ascritte ad Amoxicillina (con o senza acido clavulanico), che in massima parte sono rappresentate da manifestazioni cutanee. Molte altre ADRs a bersaglio cutaneo sono comunque state ascritte ad altri farmaci, di

varie classi. Analogamente si osserva che i farmaci ad ATC N (seconda classe più segnalata) sono spesso causa di disturbi neurologici. Infine i farmaci del gruppo B (quarta classe più segnalata, cui appartengono tra gli altri ASA e Warfarin) sono responsabili di molti sanguinamenti gastrointestinali. Il dato sembra quindi confermare una coerenza globale dei dati raccolti. □



Dott.ssa Lavinia GILBERTI
Responsabile Farmacovigilanza
A.O. Treviglio Caravaggio

Dott.ssa Mariella DIMATTEO
Referente Progetti Regionali Farmacovigilanza
A.O. Treviglio Caravaggio

Dott.ssa Cinzia SCOLARI
Borsista
Progetto MEREAFaPS

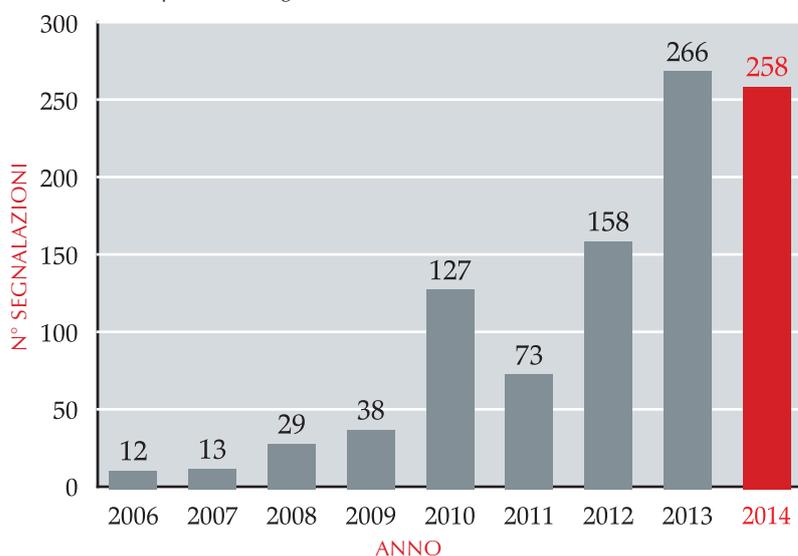
Dott.ssa Alessandra BRAUS
Borsista
Progetto FARMAMONITO

REPORT 2014

Sospette ADRs registrate presso A.O. Treviglio

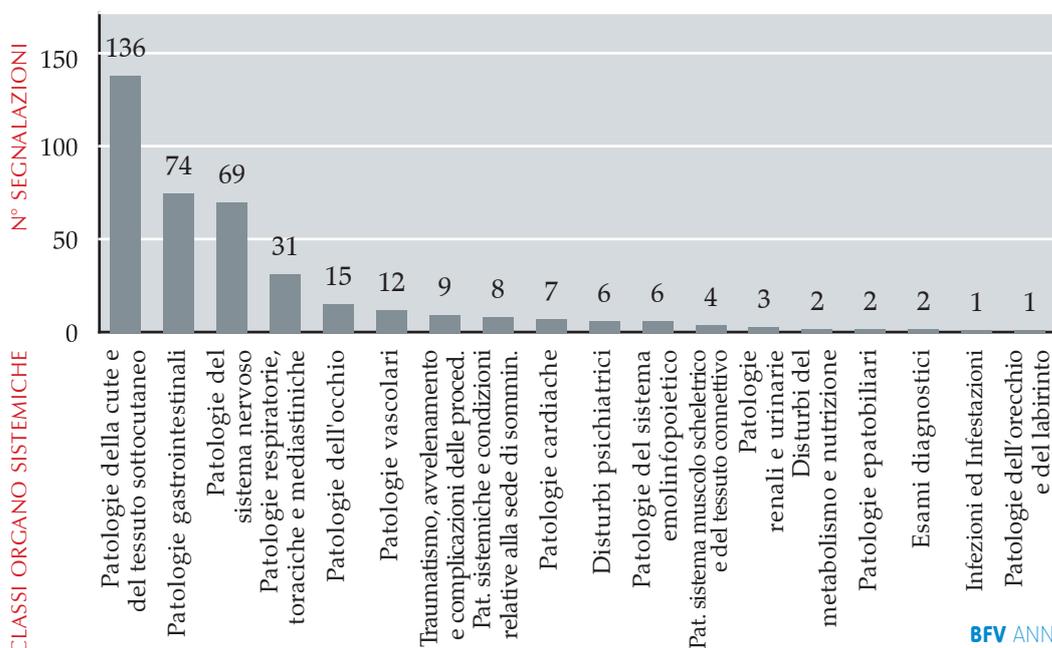
—Testo di Mariella Dimatteo e Lavinia Gilberti con la collaborazione di Cinzia Scolari e Alessandra Braus

IN BASSO
A.O Treviglio: andamento delle segnalazioni spontanee registrato dal 2006 al 2014



Nell'anno 2014 l'A.O. Treviglio ha segnalato e inserito nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza 258 schede di segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci.

IN BASSO
A.O Treviglio: Classi Organo Sistemiche (SOC) coinvolte (anno 2014)



Numero delle segnalazioni

Gli eventi registrati provengono sia da segnalazioni spontanee degli Operatori Sanitari che da Progetti di Farmacovigilanza Regionali, tra cui: FARMAMONITO (Farmacovigilanza e Monitor Facilitatore); MEREAFaPS (Monitoraggio Epidemiologico di Reazioni Avverse ed Eventi Avversi da Farmaci In Pronto Soccorso); FARMAONCO (Segnalazione di Reazioni Avverse a farmaci utilizzati nel trattamento oncologico). Dal 2006 al 2014 si è registrato un progressivo miglioramento in termini quantitativi e qualitativi delle segnalazioni di reazione avverse a farmaci. Questo è stato determinato da una maggiore sensibilizzazione di tutti gli Operatori Sanitari, a segnalare e a collaborare, permettendo di acquisire informazioni utili per completare l'evoluzione delle reazioni, in particolar modo per le ADRs gravi, al fine di consentire una più corretta valutazione del nesso di causalità.

Analisi dei SOC (Classi Organo Sistemiche)

Il maggior numero di segnalazioni pari al 37%, ha coinvolto la classe SOC delle Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo.

La cute rappresenta il bersaglio più frequentemente coinvolto nelle nostre segnalazioni, con una prevalenza di reazioni orticarioidi, eruzioni cutanee generalizzate, edemi generalizzati, prurito, e pomfi, fortunatamente tutti sintomi con una limitata

continua a pag. 12

ta rilevanza clinica. Seguono le segnalazioni, pari al 20%, che coinvolgono eventi appartenenti al SOC delle **Patologie gastrointestinali** (nausea, vomito e dolori addominali). Si evidenziano, infine, un 15% di segnalazioni per il SOC delle **Patologie del Sistema nervoso**, un

8% per il SOC del **Sistema respiratorio e mediastinico** e un 4% sono relative al **Sistema psichiatrico**.

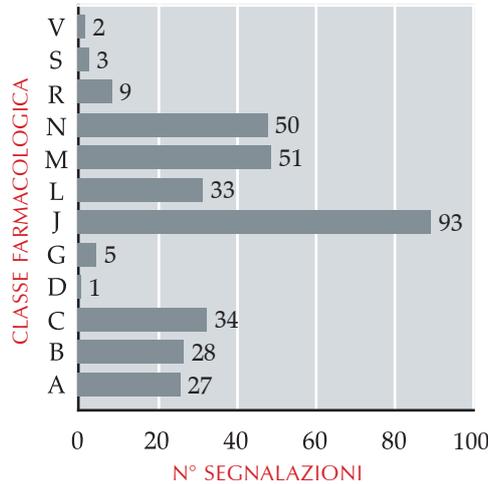
Il grafico di pagina 11 mostra la distribuzione delle ADRs per SOC.

Analisi per principi attivi

Le 258 segnalazioni di ADRs hanno coinvolto ben **308 farmaci sospetti**. Le ATC maggiormente coinvolte nelle nostre segnalazioni sono state la classe ATC J (Antimicrobici generali per uso sistemico) con il 28% di segnalazioni, seguita dalla classe ATC M (Farmaci muscolo scheletrici) con il 15% delle segnalazioni. Le altre classi ATC interessate sono state la classe Antineoplastici e Immunomodulatori (L) e la classe del Sistema cardiovascolare (C), con il 10% di segnalazioni. L'8% di schede ha interessato la classe (A) Farmaci del metabolismo, tutte le altre classi oscillano tra l'1% e il 3% di segnalazioni. I principi attivi appartenenti alla classe ATC J, maggiormente coinvolti nelle nostre segnalazioni sono stati l'Amoxicillina/Ac. Clavulanico, la Levofloxacina e la Ciprofloxacina. Tra questi è emersa, anche, una molecola antibiotica ad alto costo, la Tigeciclina ritenuta essere la causa di una sospetta Epatite colestatica. La Tigeciclina (*Tygacil*[®]) è un antibiotico appartenente alla famiglia delle glicilciline, indicato negli adulti per il trattamento delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli, e delle infezioni complicate intra-addominali, nei casi in cui sia noto o si sospetta che i trattamenti alternativi non siano adeguati. **La segnalazione relativa alla sospetta epatite colestatica da Tigeciclina**, ha coinvolto un uomo di anni 62, cardiopatico ed iperteso, in terapia con Cardioaspirin nel dosaggio di 100mg, Bisoprololo 1,25mg, Nitroglicerina TTS 10mg/24h, Enoxaparina 4000UI ed Ossicodone 20mg. A causa di frequenti cadute, di difficoltà respiratoria e insonnia, il proprio Medico di Assistenza Primaria lo ha invitato a recarsi al Pronto Soccorso. Qui gli viene diagnosticata una polmonite basale destra, che determina il ricovero del paziente. Durante la degenza è stato sottoposto a terapia antibiotica infusionale con **Tigeciclina** 50mg EV 2 volte/die e **Gentamicina** 80mg/2ml EV 240mg/die. Dopo 10 giorni di terapia è stata riscontrata un'alterazione degli esami ematici. Gli stessi sono stati eseguiti anche il giorno

IN BASSO

A.O. Treviglio: distribuzione delle sospette ADRs suddivise per classe farmacologica (ATC) anno 2014



successivo, riscontrando così un incremento degli enzimi epatici:

- Fosfatasi alcalina da 191U/L a 279U/L;
- Alanina aminotransferasi (ALT) da 49U/L a 81U/L;
- Aspartato aminotransferasi (AST) da 73U/L a 173U/L;
- Gamma glutamil transferasi (GTT) 123U/L a 217U/L;
- Bilirubina Totale da 7,35mg/dl a 11,5mg/dl.

Il clinico ha sospeso la somministrazione di entrambi i farmaci antibiotici (Tigeciclina e Gentamicina), e si è continuato a monitorare il valore della Bilirubina Totale. Dopo 5 giorni la Bilirubina Totale è diminuita da 11,5mg/dl a 2,78mg/dl. Il paziente, a questo punto, è stato dimesso. Il Centro Regionale di Farmacovigilanza, ha valutato la correlazione tra l'evento manifestatosi e il farmaco (nesso di causalità) come "possibile". Consultando la scheda tecnica del farmaco *Tygacil*[®], in corrispondenza del punto 4.5 "Avvertenze speciali e precauzioni d'uso" si evince che il farmaco può determinare "Casi di danno epatico con predominante carattere colestatico sono stati riportati in pazienti in trattamento con tigeciclina, inclusi alcuni casi di insufficienza epatica con esiti fatali". Invece in corrispondenza del punto 4.8 "effetti indesiderati" si evince come le Patologie epato-biliari caratterizzati da elevati livelli sierici di aspartato aminotransferasi (AST), di alanina amino transferasi (ALT) e di iperbilirubinemia rientrano tra gli effetti indesiderati più comuni. Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza per l'anno 2014, 40% delle segnalazioni inerenti il farmaco *Tygacil*[®] (Tigeciclina) hanno coinvolto il SOC delle patologie epatobiliari. Con l'implementazione della normativa di Farmacovigilanza, a partire dal mese di luglio 2012 è stato possibile segnalare anche gli eventi correlati alle assunzioni incongrue di farmaci. Tra le segnalazioni pervenute nel 2014, è stato individuato **un caso grave di Intossicazione da assunzione incongrua da ferro**. L'evento ha interessato una donna di anni 21 in stato psicotico acuto accompagnata al Pronto Soccorso dal

personale del 118.

A domicilio la paziente ha sviluppato un episodio lipotimico, in PS, invece, ha presentato epigastralgia e nausea, dovuto al sovradosaggio intenzionale di 38 compresse di ferro (Neferec 100mg) e 7 compresse di paracetamolo (Tachipirina 500mg). La donna è stata ricoverata in terapia intensiva, e sottoposta a terapia con 1g di Desferoxamina in bolo e 500mg ogni

4 ore e 8g di Acetilcisteina in glucosio 5%, come indicato dal centro antiveleni.

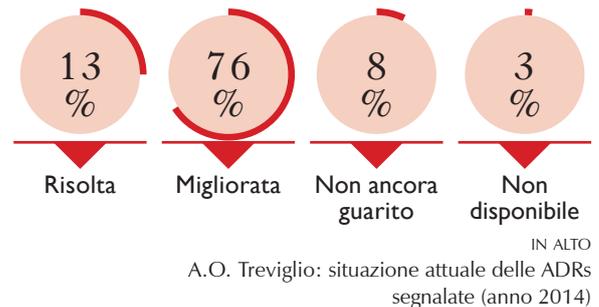
Sono stati monitorati continuamente i valori di ferro e di paracetamolo, che pian piano si sono ridotti. Dopo 5 giorni la paziente risultava lucida, collaborante, emodinamicamente stabile, le è stato rimosso il sondino e dimessa in buone condizioni generali senza la necessità di istituire una terapia farmacologica.

Analisi della gravità delle reazioni



L'83%, pari a 214 reazioni, risultano **non gravi**. Invece il 17%, pari a 44 segnalazioni, sono state segnalate come **gravi**, di cui 29 hanno determinato l'ospedalizzazione dell'assistito.

Analisi degli esiti degli eventi



Durante il periodo di osservazione 196 ADRs hanno portato ad un **miglioramento** della sintomatologia, 34 a **risoluzione completa** con la remissione dei sintomi.

Analisi per sesso e fasce d'età



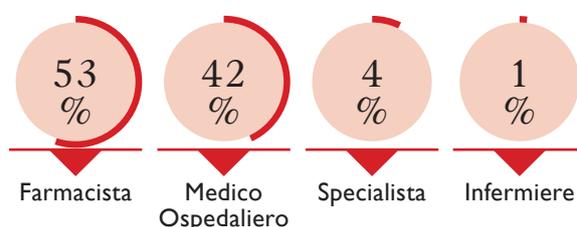
Analogamente al dato nazionale il sesso femminile risulta maggiormente coinvolto con un numero di segnalazioni pari al 59%, rispetto al sesso maschile che ha registrato un numero di segnalazioni pari al 41%.

La maggior parte delle segnalazioni riguarda pazienti adulti compresi nella fascia di età **18-64 anni** con il 57%) e soggetti anziani compresi nella fascia di età **over 65** con il 32%). Le segnalazioni che hanno coinvolto pazienti in età pediatrica, sono sempre in numero limitato.

| FASCE ETÀ | ADRs GRAVI | ADRs NON GRAVI | N° ADRs |
|---------------|------------|----------------|---------|
| <1 mese | 0 | 0 | 0 |
| 1 mese-2 anni | 1 | 6 | 7 |
| 2-11 anni | 0 | 9 | 9 |
| 12-17 anni | 2 | 9 | 11 |
| 18-64 anni | 26 | 122 | 148 |
| >65 anni | 15 | 68 | 83 |
| TOTALE | 44 | 214 | 258 |

Analisi dei segnalatori

Tutti gli Operatori Sanitari hanno contribuito alla crescita delle segnalazioni nel 2014, sebbene in diversa misura e con qualche piccola eccezione. I **Medici Ospedalieri** e gli **Specialisti Ospedalieri** continuano a mantenere elevati standard con un progressivo incremento negli anni (segnalazioni pari al 55%).



Conclusioni

La Farmacovigilanza attiva consente di aggiornare costantemente il profilo rischio/beneficio dei farmaci in commercio assicurando che resti favorevole per la popolazione. Per garantire un generale miglioramento della pratica clinica e della qualità di vita dei pazienti, è opportuno creare una cultura della farmacovigilanza, in modo da poter mantenere nel tempo un'elevata attenzione sull'importanza delle segnalazioni svolgendo in modo continuativo un'attività di sorveglianza e monitoraggio delle reazioni avverse a farmaci, implementando la collaborazione e lo scambio di informazioni tra operatori sanitari. □

A SINISTRA
A.O. Treviglio: i segnalatori (anno 2014)

Dott.ssa **Mariella DIMATTEO**
Referente Progetti Regionali
Farmacovigilanza A.O. Treviglio

A.O. TREVIGLIO

Interazione farmacodinamica tra Paroxetina e Tramadolo

—Testo di Mariella Dimatteo

Il giorno 22/07/2014 una signora di 59 anni viene colta da parestesia, cefalea, nausea, vomito e viene accompagnata al Pronto Soccorso dal 118. All'esame obiettivo la paziente non ricorda l'accaduto, ma è lucida, collaborante e orientata. I suoi parametri vitali risultavano: PA 155/100 MMG; SAT O₂ 94%; F.C. 73 Batt/min. All'anamnesi riferisce di avere: ■ Iperensione arteriosa, trattata con *Triatec* 5mg (*Ramipril*[®]), ½ cp al die; ■ Ulcera gastrica, curata in modo conservativo. Presenta, inoltre, scarsa tollerabilità ai FANS. Per motivi non ben specificati, assume anche una compressa al giorno di *Paroxetina* 20 mg e da due giorni ha iniziato ad assumere *Tramadolo* 200 mg cp (*Contramal*[®]), per insorgenza di dolore lombare. La signora rimane in osservazione in PS tutta la notte. Il giorno seguente viene sottoposta a visita neurologica e a Tc encefalo, per escludere la presenza di lesioni acute. La Tc risulta negativa.

(*) PAROXETINA

Farmaco antidepressivo; inibitore potente e selettivo della ricaptazione della serotonina (5-idrossitriptamina) nei neuroni cerebrali con effetto serotoninergico. Medicinale autorizzato per il trattamento del disturbo ossessivo compulsivo, del disturbo d'ansia sociale/fobia sociale, ansia generalizzata, stress post-traumatico e attacchi di panico. È indicato inoltre per il trattamento di episodi di depressione maggiore alla dose raccomandata di 20 mg, una volta al giorno al mattino con del cibo. La Paroxetina appartiene alla classe degli antidepressivi di quarta generazione, definiti "antidepressivi di nuova generazione". Gli antidepressivi di quarta generazione mostrano un'efficacia clinica simile a quella degli antidepressivi triciclici, ma per la loro maggiore sicurezza e tollerabilità, sono divenuti la classe di farmaci più prescritta per il trattamento della depressione.

(*) TRAMADOLO

Farmaco analgesico oppiaceo ad azione centrale. È un agonista puro non selettivo dei recettori oppiacei *m*, *d* e *k* oppiacei con maggiori affinità per i recettori *m*. Inibisce la ricaptazione neuronale di noradrenalina e aumenta il rilascio di serotonina.

I clinici concludono che "il corteo sintomatologico sia conseguenza di una possibile interazione farmacodinamica tra PAROXETINA E TRAMADOLO" (*).

Esaminando questo caso, è molto probabile che il quadro sintomatologico sia stato causato dall'aumento dei livelli del neurotrasmettitore Serotonina, determinato dall'interazione farmacodinamica tra *Paroxetina* e *Tramadolo*. Il meccanismo alla base dell'interazione farmacodinamica può essere spiegato nel modo seguente:

■ **Tramadolo**, analgesico oppiaceo ad azione centrale, contribuisce all'effetto analgesico, anche per effetto serotoninergico, in quanto determina un aumento di serotonina libera a livello neuronale;

■ **Paroxetina** inibisce la ricaptazione della Serotonina, determinando aumento dei livelli della stessa. Inoltre inibisce l'enzima CYP2D6 del citocromo epatico P450. La scheda tecnica della *Paroxetina*, al punto 4.5 scrive: "Come altri antidepressivi, inclusi altri SSRI, la paroxetina inibisce l'enzima CYP2D6 del citocromo epatico P450. L'inibizione del CYP2D6 può portare all'aumento delle concentrazioni plasmatiche di farmaci in co-somministrazione, metabolizzati da questo enzima". L'enzima CYP2D6 è coinvolto nel metabolismo di numerosi farmaci, tra cui il *Tramadolo*. La sua inibizione determina un ulteriore incremento dei livelli di Serotonina per l'effetto serotoninergico del *Tramadolo*. A conferma, anche la scheda tecnica del *Tramadolo*, al punto 5.2 scrive: "L'inibizione di uno o di entrambi i tipi degli isoenzimi CYP3A4 e CYP2D6 coinvolti nella biotrasformazione di *Tramadolo* può alterare la concentrazione plasmatica di *Tramadolo* e del suo metabolita attivo" e al punto 4.5 scrive: "Il *Tramadolo* può indurre convulsioni e potenziare l'effetto degli inibitori selettivi della ricaptazione della Serotonina (SSRIs), degli inibitori della ricaptazione di Serotonina-Noradrenalina (SNRIs), degli antidepressivi triciclici, degli antipsicotici e di altri farmaci". In letteratura sono diversi gli articoli che descrivono gli effetti degli enzimi del citocromo P450 sul metabolismo, interazione ed effetti avversi di numerosi farmaci, tra cui appunto il *Tramadolo* e la *Paroxetina*. □

BFV Approfondimenti

In questo spazio indichiamo alcuni articoli pubblicati su riviste specializzate in tutela della salute o nella letteratura scientifica, di particolare interesse in tema di buon uso del farmaco e di Farmacovigilanza. □

■ AIFA PUBBLICA IL 4° RAPPORTO SULLA SORVEGLIANZA POSTMARKETING DEI VACCINI IN ITALIA <http://goo.gl/zkXcLe> ■ EVIDENCE: LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO CARDIACO <http://goo.gl/LP91Er> ■ SEFAP: DUE GUIDE EMA SULLE BUONE

PRATICHE PER PREVENIRE GLI ERRORI TERAPEUTICI NELL'UNIONE EUROPEA <http://goo.gl/hcw19z> ■ AIFA FARMACOVIGILANZA: EMA AVVIA MONITORAGGIO LETTERATURA MEDICA PER 400

GRUPPI DI PRINCIPI ATTIVI <http://goo.gl/PfjexS>



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

A:
B:
C:

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

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

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

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

A: B:

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

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

34. ALTRE INFORMAZIONI

INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE E SUL SEGNALATORE

35. INDICARE SE LA REAZIONE È STATA OSSERVATA NELL'AMBITO DI: Progetto di Farmacovigilanza Attiva Registro Farmaci
 Studio Osservazionale, specificare: titolo studio tipologia numero

| | |
|---|---|
| <p>36. QUALIFICA DEL SEGNALATORE</p> <p><input type="checkbox"/> MEDICO MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO</p> <p><input type="checkbox"/> SPECIALISTA <input type="checkbox"/> PEDIATRA LIBERA SCELTA</p> <p><input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> MEDICO DISTRETTO</p> <p><input type="checkbox"/> CAV <input type="checkbox"/> ALTR0 (specificare): <input type="checkbox"/> INFERMIERE</p> | <p>37. DATI DEL SEGNALATORE (i dati del segnalatore sono trattati in modo confidenziale)</p> <p>NOME E COGNOME:</p> <p>INDIRIZZO:</p> <p>TEL E FAX: E-MAIL:</p> |
|---|---|

38. ASL DI APPARTENENZA:

39. REGIONE:

40. DATA DI COMPILAZIONE:

41. FIRMA DEL SEGNALATORE

