



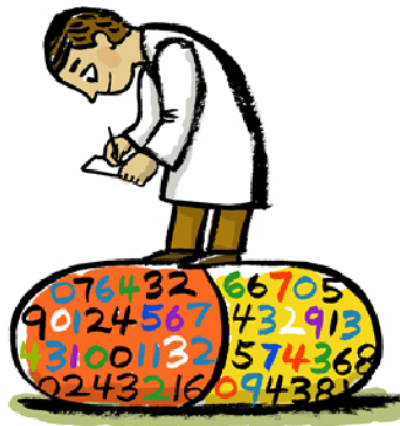
ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Dipartimento di Farmacologia
CReVIF
Responsabile scientifico:
Prof. Nicola Montanaro



Direzione Generale Sanità e
Politiche Sociali
Servizio Politica del Farmaco
Responsabile:
Dott.ssa Luisa Martelli

Farmacovigilanza: la segnalazione delle reazioni avverse da farmaci in Emilia-Romagna nel 2010



A cura di:
Chiara Biagi
Giuseppe Roberto
(CReVIF)

Settembre 2011

CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA
VIA IRNERIO, 48 – 40126 BOLOGNA – TEL. 051-2091798 – TELEFAX 051-248862 – E-MAIL: crevif.farmacologia@unibo.it
VIALE A. MORO, 21 – 40126 BOLOGNA – TEL.051-5277291-FAX 051-5277061-EMAIL: segrpfm@regione.emilia-romagna.it

INDICE

PRESENTAZIONE	3
Responsabili della Farmacovigilanza in Emilia-Romagna	4
Responsabili di Farmacovigilanza delle Aziende sanitarie (RAFV)	4
INTRODUZIONE	5
<i>Corsi ed iniziative del Centro Regionale di Farmacovigilanza</i>	6
ANALISI DELLE SEGNALAZIONI	6
<i>Andamento delle segnalazioni nella nostra regione</i>	6
<i>Distribuzione delle segnalazioni per sesso ed età</i>	10
<i>Fonti di segnalazione</i>	11
<i>Gravità delle reazioni segnalate</i>	15
<i>Linee guida per l'attribuzione della gravità e compiti dei Responsabili Aziendale di FV</i>	15
<i>Reazioni avverse ad esito fatale</i>	16
<i>Completezza delle informazioni e attribuzione del nesso di causalità</i>	18
Segnalazioni da farmaci	22
<i>Reazioni avverse gravi e non note</i>	27
<i>Distribuzione delle ADR per classe organo/sistema secondo la classificazione MedDRA.</i>	30
<i>Distribuzione dei farmaci sospetti secondo il primo livello della classificazione ATC</i>	30
Farmaci sottoposti a Registro di monitoraggio AIFA	32
Farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo	34
ANALISI DEI SEGNALI	37
CONCLUSIONI	45
LINK UTILI	46

PRESENTAZIONE

La Regione Emilia-Romagna è da tempo impegnata nelle attività collegate alla farmacovigilanza e all'uso corretto ed appropriato dei farmaci, grazie al Centro Regionale di farmacovigilanza, che opera attraverso due strutture, una universitaria, il CReVIF, e una dell'amministrazione regionale, il Servizio Politica del Farmaco. Tale Centro, che da luglio 2008 ha messo in atto diverse strategie per incrementare la qualità e la quantità delle segnalazioni delle sospette reazioni avverse da farmaci e vaccini, ha svolto attività formativa nei confronti di vari operatori sanitari, medici e ed in particolare dei Responsabili Aziendali di farmacovigilanza, permettendo con questi ultimi la creazione di una rete di professionisti qualificata che costituisce un punto di riferimento prezioso per i segnalatori.

Il Centro, che rappresenta l'anello di congiunzione tra l'Autorità regolatoria e le Aziende sanitarie, collabora alle attività del Gruppo nazionale - istituito nel 2010 - per il monitoraggio dell'andamento delle segnalazioni su tutto il territorio, al fine di validare e interpretare i potenziali segnali generati dall'analisi della banca dati. Il Centro esplica la sua attività di divulgazione scientifica in materia di sicurezza sui farmaci pubblicando periodicamente sul portale regionale Salut-ER e sul sito del CReVIF, Il bollettino "Pillole di sicurezza". Nel corso del 2011, il Centro ha iniziato una fattiva collaborazione con il Servizio di Sanità Pubblica della Regione per avviare attività congiunte di Vaccino-vigilanza, come richiesto da AIFA.

Nell'ambito dei fondi della farmacovigilanza attribuiti alle Regioni da AIFA, il Servizio Politica del Farmaco finanzia e coordina attività di FV in diversi ambiti ospedalieri e territoriali stimolando la segnalazione attraverso progetti multicentrici in diversi setting assistenziali (Pronto Soccorso, Oncologia, RSA, anziani e pediatria).

Le evidenze in materia di sicurezza, sempre più numerose, emanate dalle Agenzie regolatorie o che emergono dalla letteratura, pongono alla nostra attenzione, in particolare ai Responsabili Aziendali di farmacovigilanza, la necessità di immediatezza nella trasmissione delle informazioni al personale sanitario coinvolto nella prescrizione e assistenza. La rete di tali Responsabili è chiamata a svolgere questo importante compito con grande attenzione.

Come Centro Regionale auspichiamo che le attività connesse alla FV diventino parte integrante della pratica quotidiana, in un'ottica di integrazione sempre più forte tra le diverse professionalità dell'ambito sanitario, al fine di garantire ai pazienti trattamenti appropriati e sicuri.

Luisa Martelli

Responsabili della Farmacovigilanza in Emilia-Romagna

Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV)

1) Servizio Politica del Farmaco (SPF)

Dott.ssa Luisa Martelli	segrpfm@regione.emilia-romagna.it
Dott.ssa Daniela Carati	dcarati@regione.emilia-romagna.it
Dott.ssa Elisa Sangiorgi	esangiorgi@regione.emilia-romagna.it
Dott.ssa Maria Trapanese	mtrapanese@regione.emilia-romagna.it
Dott. Andrea Marchi	amarchi@regione.emilia-romagna.it

2) Centro Regionale di Valutazione e Informazione sui Farmaci (CReVIF)

Prof. Nicola Montanaro	nicola.montanaro@unibo.it
Dott. Domenico Motola	domenico.motola@unibo.it
Dott.ssa Chiara Biagi	chiara.biagi@unibo.it
Dott. Giuseppe Roberto	giuseppe.roberto3@unibo.it

Responsabili di Farmacovigilanza delle Aziende sanitarie (RAFV)

AUSL Piacenza	Dott.ssa Marilena Fusconi	m.fusconi@ausl.pc.it
AUSL Parma	Dott.ssa Giovanna Negri	gnegri@ausl.pr.it
AUSL Reggio Emilia	Dott.ssa Elisa Iori	iori.elisa@ausl.re.it
AUSL Modena	Dott. Mauro De Rosa	m.derosa@ausl.mo.it
AUSL Bologna	Dott.ssa Mirna Magnani	mirna.magnani@ausl.bologna.it
AUSL Imola	Dott.ssa Antonella Fadda	a.fadda@ausl.imola.bo.it
AUSL Ferrara	Dott.ssa Angela Benini	angela.benini@ausl.fe.it
AUSL Ravenna	Dott.ssa Matilde Palazzi	m.palazzi@ausl.ra.it
AUSL Forlì	Dott. Gianfranco Ravaglia	g.ravaglia@ausl.fo.it
AUSL Cesena	Dott.ssa Manuela Baraghini	farmaterr@ausl-cesena.emr.it
AUSL Rimini	Dott.ssa Alba Plescia	aplescia@auslrm.net
AOSP Parma	Dott. Fabio Caliumi	fcaliumi@ao.pr.it
AOSP Reggio Emilia	Dott.ssa Lidia Fares	lidia.fares@asmn.re.it
AOSP Modena	Dott.ssa Mara Cavana	cavana.mara@policlinico.mo.it
AOSP Bologna	Dott.ssa Cristina Puggioli	farmacovigilanza@aosp.bo.it
AOSP Ferrara	Dott.ssa Rossella Carletti	r.carletti@ospfe.it
II.OO.RR. Rizzoli	Dott. Massimiliano Luppi	massimiliano.luppi@ior.it

INTRODUZIONE

L'andamento della segnalazione spontanea osservato nella nostra Regione per l'anno 2010 conferma il trend di crescita iniziato nel 2008, con un aumento del numero di segnalazioni pari al 7% (89 segnalazioni in più rispetto al 2009), favorendo così il raggiungimento di gran parte degli obiettivi fissati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per un sistema di farmacovigilanza che sia in grado di generare tempestivi segnali d'allarme (cfr. paragrafo Fonti di segnalazione). Anche a livello nazionale, i dati mostrano un generale aumento delle segnalazioni rispetto all'anno precedente (Δ 2009/2010: + 31%, corrispondente a 5621 segnalazioni in più), pur nell'ambito di un'ampia variabilità tra le Regioni: si passa, infatti, dalle 5650 segnalazioni della Lombardia alle 99 della Calabria. Anche se il dato complessivo mostra una situazione più che positiva, un'analisi dettagliata mette in rilievo situazioni opposte che vanno dalla riduzione del -50% osservata per la Valle D'Aosta all'aumento del +109% registrato dal Lazio.

L'Emilia Romagna, con le sue 1310 segnalazioni, contribuisce per oltre il 6% al totale nazionale, collocandosi come quarta regione italiana per numero di segnalazioni, preceduta da Lombardia, Veneto e Toscana, mentre risulta essere al sesto posto come tasso di segnalazioni (cfr. Tabella 1).

Una delle novità del 2010 è stata l'istituzione di un Gruppo di Lavoro (GdL) che si occupa di monitorare l'andamento delle segnalazioni su tutto il territorio nazionale e di condurre l'analisi dei segnali. Il GdL è coordinato dall'AIFA, con il supporto del Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV) della Regione Veneto, e vede la partecipazione di tutte le regioni con un centro di farmacovigilanza già attivo, tra cui l'Emilia Romagna. Grazie alla nascita di questo nuovo GdL, l'analisi periodica dei potenziali segnali d'allarme¹ viene realizzata non più sui dati contenuti nel database del Gruppo GIF, come avveniva in passato, ma in quelli presenti nel più recente archivio IDVigilance, un database nato dalla fusione dell'archivio che conteneva le schede di segnalazione spontanea appartenenti al GIF inserite dal 1988 al 2006, con l'archivio delle Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), istituito nel 2001.

Come in passato, l'analisi viene effettuata applicando il metodo statistico del *Proportional Reporting Ratio* (PRR), una tecnica di *data-mining* che consente di condurre l'analisi delle segnalazioni aggregate sull'intero database IDVigilance. A questa prima fase segue la valutazione caso per caso delle singole segnalazioni (analisi qualitativa), al fine di validare e interpretare i potenziali segnali generati dall'analisi quantitativa. Una volta condivisi collegialmente i segnali di interesse, viene concordata la distribuzione per CRFV dei segnali da approfondire secondo la procedura operativa standard concordata. Da ultimo,

i segnali vengono pubblicati nella sezione dedicata alla sicurezza sul portale dell'AIFA (all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/i-segnali-di-farmacovigilanza-pubblicato-elenco-2010>) e, in alcuni casi, possono portare a intraprendere azioni regolatorie nazionali e/o europee per la modifica degli stampati dei medicinali interessati, come nel caso del segnale "Somatoline e distiroidismo" (cfr. paragrafo analisi dei segnali).

Inoltre, le attività del GdL hanno portato alla stesura di importanti linee guida il cui obiettivo principale è stato quello di armonizzare l'approccio dei Centri Regionali di Farmacovigilanza nella attribuzione della gravità e della notorietà alle schede di segnalazione, oltre che nell'applicazione dell'algoritmo di Naranjo.

Corsi ed iniziative del Centro Regionale di Farmacovigilanza

- **"La terminologia MedDRA: dalla teoria alla pratica" (18 giugno 2010).** Il CRFV dell'Emilia-Romagna ha organizzato un seminario multitematico volto ad approfondire, da una parte, la conoscenza della terminologia MedDRA e la sua applicazione alla codifica delle reazioni avverse presenti nelle schede di segnalazione, dall'altra il ruolo della farmacovigilanza negli studi osservazionali e nei registri sottoposti a monitoraggio.
- **Quarto corso regionale di farmacovigilanza (19 novembre 2010).** Come per gli anni precedenti, nel 2010 il CRFV ha organizzato il corso regionale, che si è svolto a Bologna nel mese di novembre con il titolo "Temi emergenti di farmacovigilanza". Con il corso del 2010, il CRFV ha cercato di offrire, ai destinatari dell'evento (Responsabili aziendali FV e Responsabili dei progetti di farmacovigilanza attiva della RER), uno sguardo al panorama europeo in tema di farmacovigilanza. A questo scopo, sono stati invitati professionisti impegnati in campo europeo (es. *Pharmacovigilance and Risk Management Sector* - EMA, *Pharmacovigilance Working Party* - EMA) e sono state trattate diverse tematiche, tra cui (1) la promozione delle conoscenze sulle tematiche di farmacovigilanza a livello europeo, (2) la presentazione delle principali banche dati internazionali di segnalazione spontanea e (3) la familiarizzazione con specifici progetti di farmacovigilanza internazionali. Inoltre, sono stati condotti approfondimenti su recenti temi riguardanti la valutazione beneficio-rischio dei farmaci trattati nella letteratura scientifica e sono state presentate le iniziative del CRFV-RER.

Analisi delle segnalazioni

Andamento delle segnalazioni nella nostra regione

Le schede di segnalazione di sospetta reazione avversa inserite nella RNF tra il 1 gennaio e il 31 dicembre 2010 sono state 1310, con un incremento di 89 segnalazioni

¹ In farmacovigilanza un segnale non è altro che un'ipotesi, o meglio un allarme, sulla possibile associazione, quindi non già stabilita bensì potenziale, fra l'assunzione di un farmaco ed un rischio precedentemente ignoto o

rispetto al 2009 (+7%). Va precisato che, delle 1310 schede inserite nel 2010, 252 riguardano sospette ADR la cui insorgenza risale al 2009. Tale discrepanza è probabilmente dovuta al ritardo nella trasmissione delle schede di sospetta ADR da parte del segnalatore al RAFV. Questo ritardo, unitamente a quello con cui il formato cartaceo viene inviato dai RAFV al CRFV, porta inevitabilmente (i) alla mancata analisi di alcune schede, che potranno rientrare solo nella rielaborazione dell'anno successivo e (ii) a un ritardo nella generazione di segnali d'allarme.

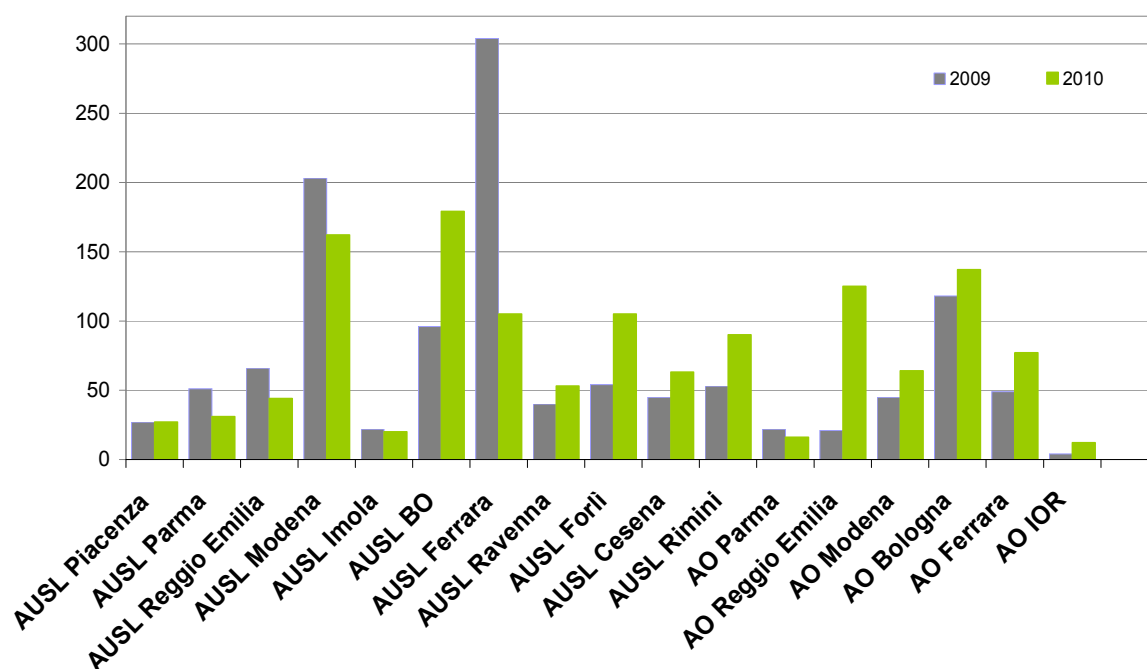
Nella Tabella 1 è riportato il confronto del numero di segnalazioni, delle segnalazioni gravi e degli incrementi/decrementi percentuali per ciascuna regione italiana nel biennio 2009-2010. Per quanto riguarda la nostra realtà, la maggior parte delle Aziende ha contribuito all'incremento del numero totale di segnalazioni (Figura 1), nonostante alcune di esse abbiano prodotto un numero di schede inferiore rispetto a quello del precedente anno (es. ASL di Parma, Reggio Emilia e Imola). L'AUSL di Bologna e l'AUSL di Modena hanno segnalato il maggior numero di sospette ADR (179 e 162, rispettivamente), mentre l'Istituto Ortopedico Rizzoli, nonostante un piccolo incremento, si conferma essere l'Azienda che segnala meno nella nostra Regione (12 segnalazioni). L'incremento maggiore rispetto al 2009 è stato quello dell'A.O. di Reggio Emilia, che ha prodotto un numero di segnalazioni circa 6 volte maggiore rispetto all'anno precedente (21 nel 2009 vs 125 nel 2010); al contrario l'AUSL di Ferrara ha contribuito con un numero di schede pari solo a un terzo di quelle dell'anno precedente (304 nel 2009 vs 105 nel 2010). Probabilmente, queste notevoli variazioni sono da ricondurre all'implementazione o alla conclusione di specifici progetti di farmacovigilanza attiva nelle rispettive AUSL o A.O..

quantitativamente e/o qualitativamente differente da quello che ci si poteva aspettare.

Tabella 1. Confronto del numero di segnalazioni 2010 vs 2009 delle Regioni italiane

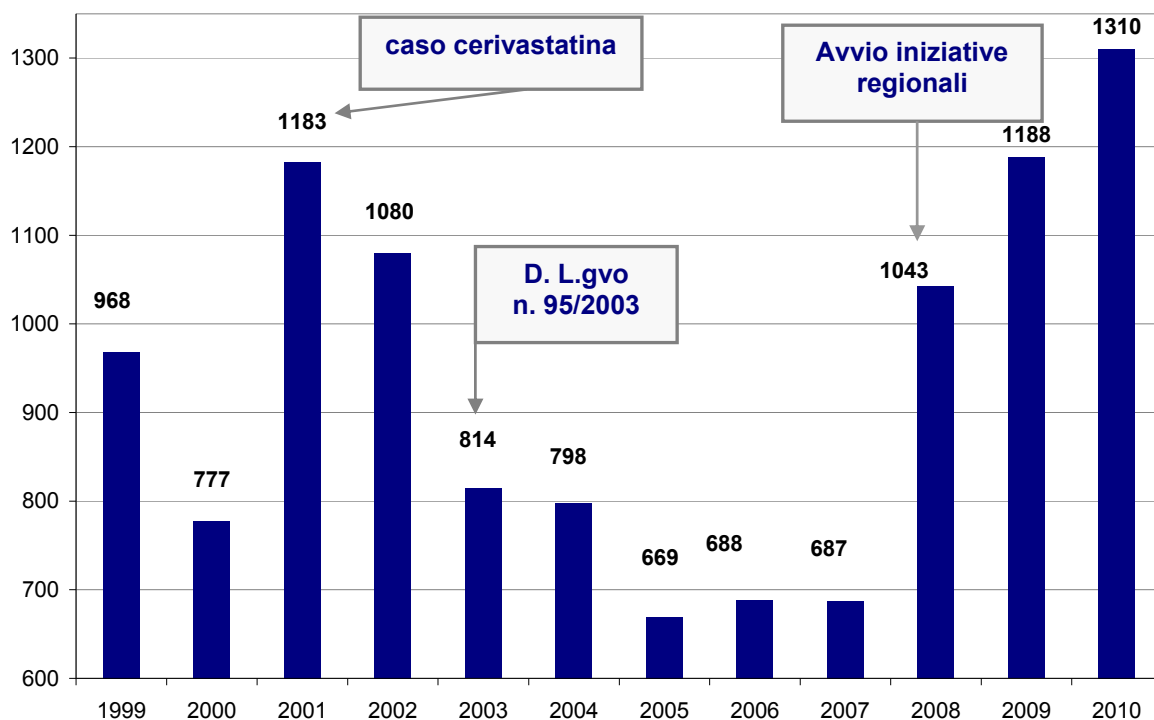
Regione	Numero segnalazioni 2009	% gravi 2009	Numero segnalazioni 2010	% gravi 2010	Δ % segnalazioni 2010-2009	Nr segnalazioni x 100.000 abitanti
Lombardia	5650	31	8592	45	52	87
Toscana	1695	21	1904	21	12	51
Friuli V. Giulia	323	19	387	9	20	31
Basilicata	191	14	193	10	1	33
Molise	124	19	86	18	-31	27
P.A. Trento	153	19	139	17	-9	26
Veneto	1306	27	2698	14	107	55
Emilia Romagna	1221	23	1310	29	7	30
P.A. Bolzano	132	14	88	15	-33	17
Liguria	295	17	353	18	20	22
Marche	331	25	268	25	19	17
Valle d'Aosta	24	25	12	33	-50	9
Piemonte	547	23	636	21	16	14
Umbria	105	34	89	39	-15	10
Abruzzo	143	30	219	22	53	16
Campania	646	49	957	45	48	16
Sicilia	627	36	802	34	28	16
Sardegna	137	36	117	39	-15	7
Lazio	420	25	877	27	109	15
Puglia	336	28	277	35	-18	7
Calabria	87	32	99	69	14	5
Non specificato	53	98	64	94	21	/
Totale	14546	29	20167	31	38,6	33

Figura 1. Numero di segnalazioni per Azienda: confronto 2009-2010



La Figura 2 mostra il numero di segnalazioni prodotte dall'Emilia-Romagna dal 1999 al 2010. Come già discusso nel rapporto del precedente anno, le evidenti variazioni che si osservano sono dovute ad alcuni eventi che hanno inciso in maniera significativa sul numero di segnalazioni (in particolare, il "caso cerivastatina" scoppiato nel luglio del 2001, entrata in vigore del decreto legislativo 95 del 2003). Dal 2008 il numero di segnalazioni sta registrando un costante e sensibile aumento, frutto dei finanziamenti concessi dall'AIFA alle Regioni, dell'impegno del Centro regionale di farmacovigilanza e dei responsabili di farmacovigilanza aziendali nelle attività di formazione/incentivazione dei segnalatori e nella raccolta dei dati. Il numero di segnalazioni raggiunto per il 2010 è ancora più incoraggiante se si considera che, a differenza del 2009, esso non è dovuto quasi esclusivamente alle segnalazioni da vaccini ma anche, e soprattutto, alle segnalazioni da farmaci (nel 2009, la cosiddetta emergenza pandemia, determinata dal virus H1N1, aveva portato ad un aumento prevalente delle segnalazioni da vaccino contro l'H1N1, mentre il numero di segnalazioni da farmaci si era confermato piuttosto in linea con quello del 2009).

Figura 2. Numero di segnalazioni dal 1999 al 2010

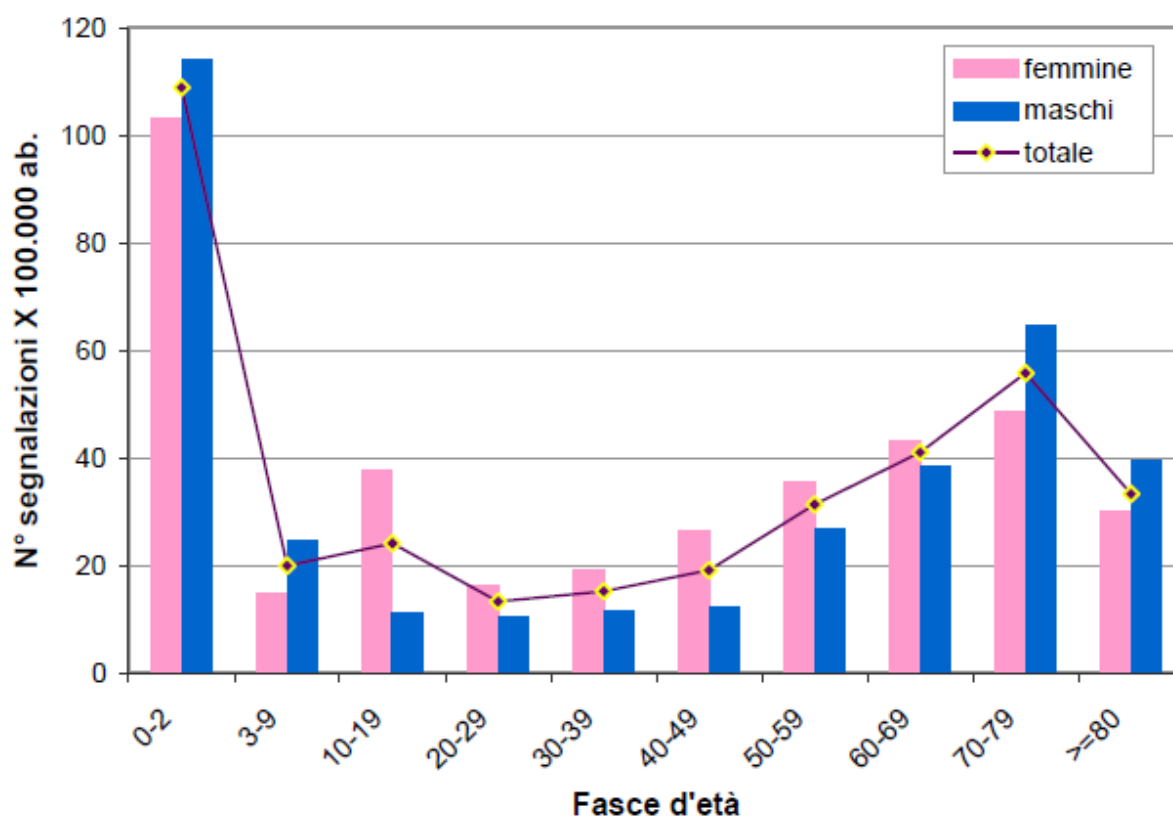


Distribuzione delle segnalazioni per sesso ed età

L'andamento complessivo delle segnalazioni per fasce di età, tassato per la popolazione residente (Figura 3), mostra un picco nella fascia 0-2 anni: questo è una costante del profilo delle segnalazioni determinata dalla prevalenza delle ADR riguardanti i vaccini della prima infanzia. Nelle restanti fasce di età, il trend crescente delle segnalazioni è influenzato da un maggior impiego di farmaci, con la sola eccezione dei grandi anziani (≥ 80 anni).

Per quanto riguarda le differenze tra i due sessi, il grafico mostra un valore più elevato per le donne nel range compreso tra 10 e 69 anni, mentre nell'età pediatrica (0 - 9 anni) e negli anziani (≥ 70 anni) prevalgono le segnalazioni a carico dei soggetti di sesso maschile. Mentre la forte discrepanza tra maschi e femmine nella fascia 10-19 anni è principalmente dovuta alle segnalazioni da vaccino contro il virus HPV, per interpretare l'inversione di tendenza agli estremi del grafico, dove, invece, la popolazione maschile appare maggiormente interessata, sarebbe necessario uno studio ad hoc per analizzare nel dettaglio le ADR per classe di farmaco.

Figura 3. Tasso di segnalazioni per sesso e fasce d'età



Fonti di segnalazione

Anche per il 2010, i medici ospedalieri rappresentano la principale fonte di segnalazione (64%) con un contributo sul totale delle schede inserite aumentato rispetto al 2009 (+20% circa, cfr. Figura 4). I Medici del Territorio (che comprendono Medici di Medicina Generale, specialisti, medici dei servizi vaccinali, Pediatri di Comunità e Pediatri di Libera Scelta) hanno contribuito con un apporto del 32%. All'interno di questo gruppo, i medici Specialisti e di Medicina Generale (MMG) sono i maggiori segnalatori (11% e 8% sul totale rispettivamente).

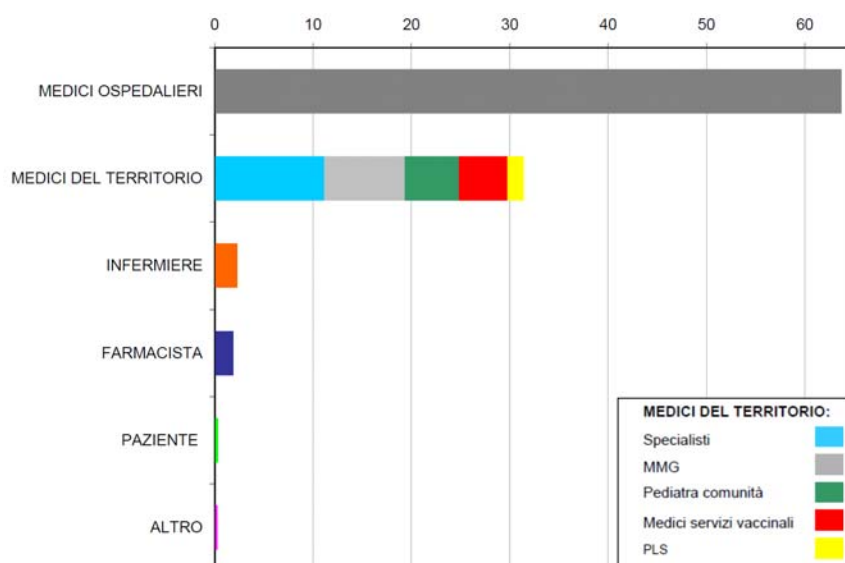
Al fine di stimolare i medici di medicina generale a segnalare e studiare i fattori che influiscono maggiormente sul fenomeno della sottosegnalazione, la Regione Emilia-Romagna sta portando avanti uno studio promosso dal CREVIF in collaborazione con tre Aziende Sanitarie della Regione scelte in base al tasso di segnalazione degli anni precedenti, al numero di medici e al numero di medici segnalatori (basso per Piacenza, medio per Ferrara e alto per Rimini). La prima fase dello studio (Fase I), che aveva come obiettivo quello di indagare le caratteristiche e le attitudini della popolazione oggetto di studio attraverso un questionario [disponibile all'indirizzo http://www.crevif.it/allegati/1431_Studio%20regionale%20sulla%20sottosegnalazione_Rapporto%20fase%20I.pdf], ha evidenziato, fra le principali cause alla base della sottosegnalazione, oltre ad una scarsa conoscenza delle modalità di segnalazione (come e

quando segnalare) da parte dei MMG, la mancanza di tempo, legata anche all'assenza di una procedura più veloce ed informatizzata. La seconda fase (Fase II), da poco conclusa, prevedeva invece un intervento sulle AUSL campione attraverso l'invio, a cadenza mensile, di una breve rassegna sui principali problemi riguardanti la sicurezza dei medicinali, nonché una serie di informazioni di feedback sulle segnalazioni effettuate nella rispettive AUSL nell'arco del mese precedente. Attualmente, lo studio si trova nella terza fase (Fase III), nella quale si andranno a valutare i risultati ottenuti attraverso gli interventi messi in atto, (eventuale incremento della quantità e della qualità della segnalazioni provenienti dai MMG delle AUSL coinvolte).

Circa le restanti fonti di segnalazione, ancora troppo basso, e stabile rispetto allo scorso anno, è il numero di segnalazioni prodotto dai farmacisti (1,8%), che troviamo al di sotto a quello degli infermieri (2,2%). Nonostante il contributo percentuale di quest'ultima categoria sia minimo, va rilevato che si tratta di una percentuale pressoché quadruplicata rispetto all'anno scorso. L'auspicio è che vi sia un coinvolgimento sempre più integrato di tutte le figure che ruotano attorno al paziente, e tra queste gli infermieri rivestono un ruolo di primaria importanza nella gestione del farmaco. Purtroppo, la falsa credenza che la farmacovigilanza sia un ambito quasi esclusivo di competenza medica è di ostacolo ad un maggiore contributo di questa categoria di operatori sanitari.

Rimane pressoché trascurabile, invece, il numero di segnalazioni da parte dei cittadini. Per migliorare l'attuale situazione, sarebbe necessario attuare iniziative e/o progetti che prevedano il loro coinvolgimento nel sistema della segnalazione spontanea e della farmacovigilanza, affinché il contributo del paziente possa risultare complementare a quello delle altre figure sanitarie.

Figura 4. Distribuzione percentuale della fonte di segnalazione per l'anno 2010



I tassi di segnalazione delle ADR rispetto al numero di abitanti e al numero di medici (Tabella 2) sono i seguenti:

30 ADR / 100.000 abitanti (4.395.643 abitanti²);

9 ADR / 100 medici (14.612 medici³).

Per quanto riguarda la percentuale di medici segnalatori con almeno una segnalazione, si nota un'ampia variabilità tra le singole Aziende: si passa dal 2% per le ASL di Ravenna, Parma, Piacenza, Reggio Emilia, ad oltre l'11% per l'Azienda Ospedaliera di Ferrara. A livello regionale, invece, questo valore si mantiene stabile al 4%. Ciò nonostante, è da evidenziare un incoraggiante aumento del numero assoluto di medici segnalatori (oltre 56 in più rispetto al 2009), a dimostrazione del coinvolgimento di una porzione di operatori sanitari in crescita. Come è ormai noto, ricordiamo che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce efficiente un sistema di farmacovigilanza se raggiunge un tasso annuale di almeno 30 segnalazioni per 100.000 abitanti, una percentuale di ADR gravi oltre il 30% e coinvolge almeno il 10% dei medici⁴. Pertanto, nonostante il numero di segnalazioni per 100.000 abitanti e la percentuale di ADR gravi sul totale abbiano ormai raggiunto il cosiddetto "gold standard", la porzione di medici segnalatori resta ancora troppo bassa. Questo dato ribadisce la necessità di una diffusione più capillare della cultura della segnalazione spontanea in quanto strumento essenziale per il monitoraggio costante della sicurezza dei farmaci.

² Fonte Regione Emilia-Romagna – dati aggiornati al 1 gennaio 2010

³ Fonte Regione Emilia Romagna (<http://ermes.regione.emilia-romagna.it/>)

⁴ *Meyboom et al*, Drug Safety, 1999.

Tabella 2. Relazione numero segnalazioni/ abitanti/ medici

Azienda	Nr segnalazioni	Nr abitanti	Nr segnalazioni x 100.000 abitanti	Nr medici	Nr segnalazioni x 100 medici	Nr medici (%) con almeno una segnalazione
Forlì	105	186.748	56	615	17	31(5)
Ferrara	105	358.966	29	947	11	33(3)
Modena	162	694.580	23	1896	9	74(4)
Cesena	63	205.582	31	715	9	40(6)
Rimini	90	325.265	28	1009	9	52(5)
Bologna	179	853.319	21	2375	8	79(3)
Imola	20	131.022	15	418	5	8(2)
Ravenna	53	389.508	14	1190	4	26(2)
Reggio Emilia	44	525.297	8	1267	3	28(2)
Parma	31	437.308	7	1021	3	21(2)
Piacenza	27	288.011	9	950	3	21(2)
AO Reggio Emilia	125	/	/	410	30	19(5)
AO Bologna	137	/	/	584	23	53(9)
AO Ferrara	77	/	/	352	22	40(11)
AO Modena	64	/	/	310	21	24(8)
AO IOR	12	/	/	135	9	5(4)
AO Parma	16	/	/	418	4	14(3)
Emilia-Romagna	1310	4.395.606	30	14612	9	568(4)

Le AUSL e successivamente le AO sono elencate in ordine decrescente in base al numero di segnalazioni per 100 medici.

Tabella 2 bis - Relazione numero segnalazioni/posti letto per Azienda

Azienda	ADR	Posti Letto	Nr ADR x 1000 Posti letto
AO PR	16	1233	13
AO RE	125	921	136
AO MO	64	744	86
AO BO	137	1654	83
AO FE	77	860	90
AO IOR	12	336	36

Gravità delle reazioni segnalate

Delle 1310 segnalazioni di ADR insorte nel 2010, il 29% (corrispondente a 386 segnalazioni) ha riguardato eventi gravi (Tabella 3). Il dato percentuale relativo alla gravità delle ADR segnalate nel corso del 2010 mostra una crescita rispetto al 2009 del +6%. Tale risultato è stato sicuramente influenzato dalla fine dell'emergenza pandemia H1N1 e quindi dalla diminuzione del numero complessivo di segnalazioni da vaccini che, nella maggior parte dei casi, riguardano eventi classificati come non gravi (Tabella 6). Pertanto, il 29% di reazioni avverse gravi sul totale delle segnalazioni inserite nel 2010 fa sì che l'Emilia-Romagna, come già accaduto in passato (cfr. Farmacosorveglianza: la segnalazione delle reazioni avverse da farmaci in Emilia-Romagna nel 2008), abbia quasi raggiunto il *gold standard* (30%) fissato come riferimento dall'OMS.

Segnaliamo, come l'anno scorso, il disallineamento tra la scheda cartacea e la scheda informatizzata per quanto riguarda l'attribuzione della gravità. Infatti, la scheda unica di segnalazione mette a disposizione, per stabilire che una ADR è grave, i seguenti criteri: morte, ospedalizzazione, invalidità grave o permanente, pericolo di vita o eventuali anomalie congenite/deficit del neonato. Al contrario, al momento dell'inserimento della scheda su supporto informatico, la RNF offre al RAFV la possibilità, secondo quanto stabilito dall'OMS, di indicare una ADR come grave nel caso in cui la ritenga una "altra condizione clinicamente rilevante". Probabilmente, il segnalatore non è a conoscenza di questa ulteriore possibilità. A distanza di tempo, non è chiaro come mai l'AIFA non abbia ancora provveduto a uniformare la scheda cartacea, a disposizione del segnalatore, con quella on-line, a disposizione del RAFV. Probabilmente, l'iter burocratico con cui dovrebbe essere apportata la modifica al modello cartaceo attualmente in uso è di ostacolo a tale passaggio.

Linee guida per l'attribuzione della gravità e compiti dei Responsabili Aziendale di FV

Come già discusso nel rapporto dello scorso anno, ricordiamo la possibilità, da parte del Responsabile Locale o del Centro Regionale, di variare la gravità della segnalazione indicata dal segnalatore. In particolare, il GdL sull'analisi dei segnali già descritto nell'introduzione, ha concordato, per l'attribuzione della gravità, di fare riferimento ai criteri utilizzati nel progetto interregionale MEREAFaPS (Monitoraggio epidemiologico delle reazioni e degli eventi avversi a farmaci in Pronto Soccorso)⁵. In questo Progetto, l'accesso al Pronto Soccorso (PS) è stato considerato come una ospedalizzazione in caso di ricovero del paziente in reparto diverso dal PS, di trattamento farmacologico i.m. o e.v. in PS, di

⁵ Progetto iniziato nell'ottobre 2006 e non ancora concluso, finanziato dall'AIFA e condotto in 41 PS, dei quali 33 in Lombardia, facenti parte di 16 tra Aziende Ospedaliere e IRCCS.

permanenza del paziente in PS per un periodo prolungato (4 ore) per necessità di trattamento farmacologico i.m. o e.v e/o osservazione e non per tempi di attesa.

In generale, qualora il Responsabile di FV riscontri una mancanza di coerenza tra quanto riportato nel campo gravità rispetto ai restanti campi della scheda, è tenuto a contattare il segnalatore per chiarire eventuali dubbi. Nel caso ciò non sia possibile, il CRFV può cambiare la segnalazione da non grave a grave (ma non viceversa) sulla base delle informazioni riportate nel modello cartaceo o informatico.

Tabella 3. Segnalazioni 2010 e relative percentuali di ADR gravi

Azienda	Nr Segnalazioni	Nr Segnalazioni Gravi (di cui N mortali)	% gravi
Bologna	179	45	25%
Modena	162	55 (2)	33%
Ferrara	105	14	13%
Forlì	105	19	18%
Rimini	90	35 (3)	38%
Cesena	63	23	36%
Ravenna	53	8	15%
Reggio Emilia	44	10 (3)	23%
Parma	31	8	26%
Piacenza	27	8	30%
Imola	20	3	15%
AO Bologna	137	88 (1)	64%
AO Reggio Emilia	125	11 (3)	9%
AO Ferrara	77	33	43%
AO Modena	64	18 (5)	28%
AO Parma	16	7 (1)	44%
AO IOR	12	1	8%
Emilia-Romagna	1310	386 (18)	29%

Reazioni avverse ad esito fatale

Delle 386 segnalazioni di sospetta reazione avversa indicate come gravi (Tabella 3), 18 hanno avuto esito fatale. In 2 casi, il segnalatore ha ritenuto che il decesso fosse stato determinato dal farmaco assunto dal paziente, in entrambi i casi si tratta di principi attivi per cui le ADR segnalate sono note. In particolare, il primo caso riguarda una donna di 60 anni deceduta a seguito di una grave immunodepressione secondaria alla terapia con sutinitib, farmaco impiegato per il trattamento del carcinoma renale metastatico. Il secondo caso, invece, ha interessato una paziente di 66 anni affetta da una forma di glioblastoma e deceduta a seguito del manifestarsi di pancitopenia, epistassi e petecchie durante il trattamento con levetiracetam, sulfametoxazolo e trimetoprim.

In 6 casi, le ADR non erano riportate nelle schede tecniche delle specialità medicinali (fonte: Compendio Farmaceutico Farmadati). Tra queste, vi è il caso di suicidio di un paziente di 64

anni che assumeva etanercept per il trattamento della psoriasi. Il paziente, oltre ad essere affetto da depressione ancor prima di iniziare il trattamento, assumeva farmaci, indicati dal segnalatore come concomitanti, noti per causare depressione (lansoprazolo, ossicodone/paracetamolo, prednisone interrotto 2 settimane prima dell'evento). Sebbene la preesistente patologia e i farmaci assunti in concomitanza riducano la probabilità che l'evento avverso sia collegato al farmaco (nesso di causalità secondo l'algoritmo di Naranjo= possibile), l'etanercept potrebbe aver giocato un importante ruolo nell'esacerbare il quadro di preesistente depressione, essendo l'ultimo farmaco, in ordine di tempo, assunto dal paziente ed essendo la depressione una ADR nota anche per tale principio attivo.

Nella tabella 4 è riportato uno schema riassuntivo delle 18 segnalazioni ad esito fatale.

Tabella 4. Sospette ADR ad esito fatale nell'anno 2010

Azienda (data inserimento)	Età/ sesso	Descrizione ADR	Farmaco/i sospetto/i	Farmaci concomitanti	Effetto noto	Informazioni sulla causa del decesso
A.O. RE (14/01/2010)	60/ F	Ematuria, leucopenia, piastrine basse, stomatite, immunodeficienza	Sunitinib	Dalteparina sodica, lisinopril/HCT, lansoprazolo, allopurinolo, desametasone fosfato	Sì	Dovuta alla reazione avversa
A.S.L. RE (28/01/2010)	74/ M	Insufficienza respiratoria	Rituximab	Warfarin, atenololo, tramadolo, vincristina, ciclofosfamide, prednisone, allopurinolo	Sì	Informazioni non disponibili
A.S.L. RN (08/02/2010)	66/F	Epistassi, pancitopenia, petecchie	Temozolomide, levetiracetam, sulfametoxazolo, trimetoprim	Insulina, enalapril, omeprazolo	Sì	Dovuto alla reazione avversa
A.S.L. RE (18/02/2010)	85/F	Mucosite, neutropenia aggravata, sepsi	Irinotecan	Metoprololo, valsartan, omega 3, ASA, atorvastatina, insulina	Sì	Informazioni non disponibili
A.O. RE (01/03/2010)	80/M	Morte dovuta a progressione del mieloma	Lenalidomide	Desametasone, derivati benzodiazepinici, dutasteride, lansoprazolo, furosemide	Sì	Non dovuta al farmaco
A.O.U. PR (01/04/2010)	70/M	Dolore addominale, ittero	Adalimumab	Metotrexato	Sì	Informazioni non disponibili
A.O. RE (06/04/2010)	55/M	Diarrea, leucocitopenia, neutropenia	Fluorouracile	Irinotecan, calcio levofolinato	Sì	Il farmaco può avere contribuito
A.S.L. RN (07/04/2010)	47/F	Adenocarcinoma polmonare metastatico	Bevacizumab	Capecitabina, ciclofosfamide	Sì	Informazioni non disponibili
A.O.U. MO (05/05/2010)	64/M	Suicidio	Etanercept	Glimepiride, alcaloidi naturali dell'oppio, lansoprazolo	No	Informazioni non disponibili

A.S.L RN (31/05/2010)	71/M	Neutropenia febbrile	Docetaxel	/	Sì	Informazioni non disponibili
A.S.L. MO (10/06/2010)	61/M	Shock anafilattico	Piroxicam	/	Sì	Informazioni non disponibili
A.O.U. BO (14/06/2010)	64/M	Emorragia cerebrale	Tirofiban	Esomeprazolo, metoclopramide, acido acetilsalicilico, metoprololo, clopidogrel, ramipril, enoxaparina sodica	Sì	Il farmaco può avere contribuito
A.O.U. MO (10/09/2010)	74/F	Arresto cardio- respiratorio, dispnea, iperemia della cute	Carboplatino	Ondansetron, desametasone	Sì	Informazioni non disponibili
A.O.U. MO (25/10/2010)	74/M	Agitazione, depressione, diarrea, emorragia GI, insonnia	Sorafenib	/	Sì	Informazioni non disponibili
A.O.U. MO (15/11/2010)	67/M	Ictus, sepsi	Ecuzumab, rituximab	Everolimus, caspofungin, vanganciclovir, micofenolato mofetilene, prednisolone, amfot ericina, ASA	No	Non dovuta al farmaco
A.S.L. MO (16/11/2010)	75/F	Adenocarcinoma dell'esofago metastatico	Pegvisomant	ASA, perindopril, enalapril, idroclorotiazide, nebivololo	No	Non dovuta al farmaco
A.O.U. MO (02/12/2010)	71/F	Diarrea, mucosite orale, febbre associata a tumore	Lapatinib, trastuzumab	Ceftriaxone, digossina, piperacillina	Sì	Informazioni non disponibili
A.S.L RE (16/12/2010)	76/F	Addome acuto	Cetuximab	/	No	Non dovuta al farmaco

Completezza delle informazioni e attribuzione del nesso di causalità

La Tabella 5 riporta la suddivisione delle segnalazioni in base alla loro relazione di causalità, con le relative percentuali sul totale delle segnalazioni. Grazie al miglioramento della qualità delle segnalazioni e alle modalità con cui le schede devono essere inserite in RNF per poter concludere la procedura stessa (tutte le informazioni minime devono essere inserite per poter applicare il *case-causality assessment*), è stato possibile attribuire il nesso di causalità a tutte le schede di segnalazione.

Se da un lato sono stati fatti grandi passi per migliorare la qualità dei dati presenti nelle schede consultabili in rete, dall'altro è necessario un ulteriore impegno per far sì che tutti i campi della scheda siano completati. Ad esempio, molto spesso non vengono inserite le informazioni relative ai farmaci concomitanti (in particolare quelli riguardanti il periodo di

assunzione), che altrettanto frequentemente risultano essenziali per stabilire la forza della relazione causale tra farmaco sospetto ed evento avverso.

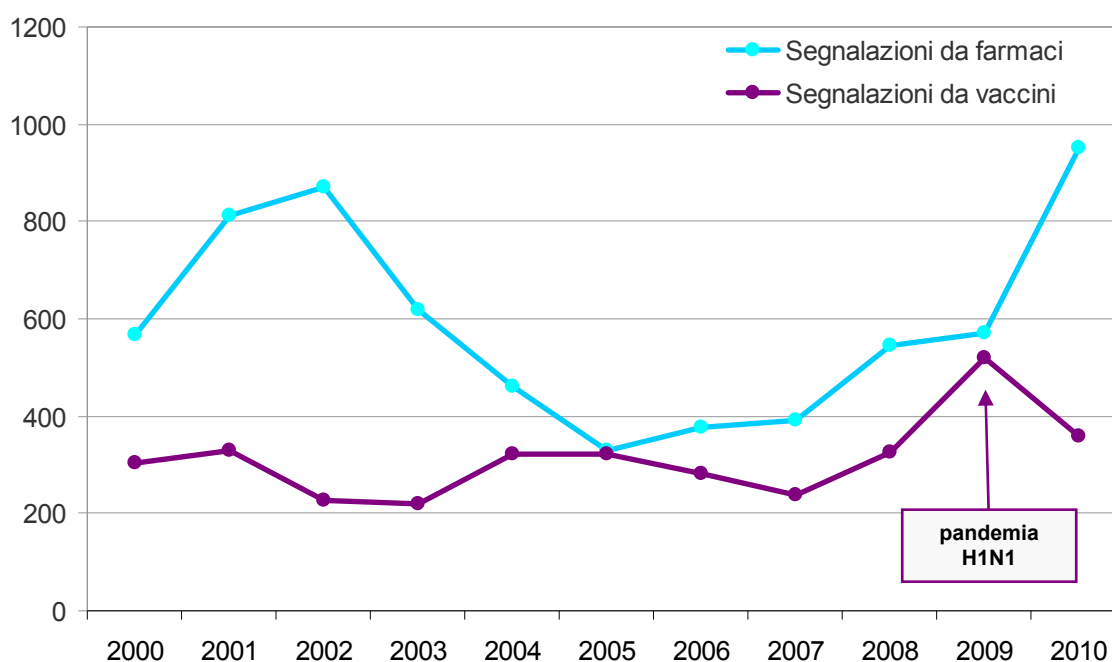
Tabella 5. Suddivisione delle ADR pervenute secondo i criteri di relazione causale dell'OMS e di Naranjo

Relazione causale secondo OMS/Naranjo	n. segnalazioni	% sul totale
Altamente probabile	11	0,9%
Probabile	553	42%
Possibile*	744	57%
Dubbia – non class.	2	0,1%
Totale	1310	100%
<small>* Le segnalazioni da vaccini ricadono tutte nel gruppo delle possibili.</small>		

Segnalazioni da vaccini

Nel 2010, sono pervenute 359 schede di segnalazione di ADR da vaccini (vs 520 nel 2009), costituendo così il 27% del totale delle segnalazioni (rispetto al 47% del 2009). La Figura 6 mostra l'andamento del numero di segnalazioni da vaccini e da farmaci dal 2000 al 2010. Nel 2009, l'offerta da parte del SSN della vaccinazione contro il virus influenzale H1N1 alle categorie più a rischio di complicanze e lo specifico Programma di Sorveglianza sul vaccino pandemico insieme al clamore mediatico che ha accompagnato la vicenda, hanno prodotto un prevedibile picco del numero di segnalazioni da vaccini, rimaste fino a quel momento contenute in una forbice ristretta. Nel 2010, rientrata l'emergenza pandemia H1N1, si è verificata una fisiologica riduzione delle segnalazioni di sospetta ADR da vaccini, sebbene il numero complessivo di schede riguardanti i vaccini risulti comunque superiore al massimo storico osservato prima della pandemia, ovvero nel 2008.

Figura 6. Andamento del numero di segnalazioni per farmaci e vaccini nel periodo 2000-2010



Nella Tabella 6 sono riportati i vaccini più segnalati con le relative percentuali delle segnalazioni gravi. Mentre per i farmaci più segnalati è riportato un riassunto delle principali ADR (Tabella 8), per i vaccini è sufficiente affermare che si tratta quasi sempre di ADR note e non gravi, quali reazioni locali relative al sito di somministrazione (edema, dolore, rossore, tumefazione) e reazioni sistemiche (orticaria, esantema), mentre solo in pochi casi si tratta di ADR gravi (es. ADR a carico del sistema nervoso centrale, quali crisi convulsive).

Tabella 6. Graduatoria dei vaccini con maggior numero di segnalazioni nel 2010

Principio attivo	Totale	Gravi	% Gravi
Vaccino pneumococcico polisaccaridico	96	17	18
Vaccino difterico, tetanico e pertossico adsorbito + vaccino epatitico B + vaccino poliomielite inattivato+ vaccino Haemophilus influenzae B coniugato (al tossoide tetanico)	94	18	19
Vaccino difterico e tetanico adsorbito (compreso adulti)	70	7	10
Vaccino Papillomavirus umano (tipi 16,18)	53	2	4
Vaccino morbillo, parotite e rosolia vivo	45	9	20
Vaccino influenza (preparato con virus frammentati, antigene di superficie adiuvato)	40	11	28
Vaccino meningococcico gruppo C coniugato con Corynebacterium diptheriae CRM 197	33	9	27
Vaccino influenza pandemica (H1N1) preparato con l'antigene di superficie inattivato, adiuvato	28	2	7
Vaccino tetanico adsorbito	13	1	8
Vaccino difterico, tetanico e pertossico acellulare da biotecnologia	11	2	18
Vaccino dell'epatite B (DNAr)	9	2	22

Segnalazioni da farmaci

Come già nel 2009, il farmaco con il maggior numero di segnalazioni è stato la lenalidomide (Revlimid® - Tabella 7), principio attivo indicato in associazione con desametasone per il trattamento di pazienti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia. Se osserviamo il numero di segnalazioni effettuate per gli altri antitumorali, ci rendiamo subito conto che la lenalidomide, con le sue 104 segnalazioni, supera di molto qualsiasi altro principio attivo, anche se per poter fare un confronto attendibile occorrerebbe, per ciascun farmaco, rapportare il numero di segnalazioni ai dati di consumo. A proposito della lenalidomide, ricordiamo che nel dicembre 2010 è stata pubblicata sul portale dell'AIFA una nota informativa importante, concordata con le autorità regolatorie europee, su Revlimid® [Comunicazione diretta agli operatori sanitari sull'associazione di Revlimid® (lenalidomide) ed eventi tromboembolici venosi e arteriosi http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/revlimid_ddl_novembre_2010final.pdf], nella quale si informavano gli operatori sanitari dell'aumentato rischio di tromboembolismo venoso e arterioso (principalmente trombosi venosa profonda, embolia polmonare, infarto del miocardio ed eventi cerebrovascolari) emerso a seguito di una revisione delle segnalazioni di eventi tromboembolici arteriosi presenti nel database di farmacovigilanza di Celgene fino al 26 dicembre 2009.

Al secondo posto, tra i farmaci più segnalati, troviamo anche quest'anno lo iomeprolo, farmaco spesso associato a fenomeni d'ipersensibilità, e l'antineoplastico docetaxel, quest'ultimo con il 75% di reazioni gravi. Il ketoprofene si colloca al quarto posto per numero assoluto di segnalazioni, nonostante sia un farmaco di largo consumo e in commercio ormai da diversi anni, che fino all'anno scorso occupava le ultime posizioni di questa graduatoria. L'aumento del numero di segnalazioni da ketoprofene potrebbe essere stato influenzato dall'esito della revisione effettuata dal *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) dell'EMA nel 2010 sul profilo di sicurezza dalle formulazioni topiche a base di ketoprofene. Tale revisione, infatti, ha portato all'attenzione degli operatori sanitari la possibilità d'insorgenza di reazioni di fotosensibilizzazione, e di conseguenza, all'obbligo di prescrizione medica per tutti i medicinali contenenti ketoprofene (per maggiori informazioni: Nota Informativa Importante sui medicinali contenenti Ketoprofene - <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-sui-medicinali-contenenti-ketoprofene-07042011>).

Nella Tabella 7 sono riportati i principi attivi con più segnalazioni e le corrispondenti percentuali di segnalazioni gravi mentre la Tabella 8 riporta le ADR di alcuni dei farmaci con maggior numero di segnalazioni [N.B. alcuni principi attivi e relative ADR sono presenti

nell'elenco del monitoraggio intensivo e/o dei farmaci sottoposti al monitoraggio AIFA. Tali molecole sono contrassegnate, rispettivamente, dai simboli * e ♦)].

Tabella 7. Segnalazioni per principio attivo

Principio attivo	Nr segnalazioni	Nr segnalazioni gravi	% gravi sul totale
Lenalidomide* ♦	104	7	7
lomeprolo	65	13	20
Sorafenib**♦	35	11	31
Ketoprofene	28	8	29
Amoxicillina + acido clavulanico	25	9	36
Docetaxel	24	18	75
Levofloxacina	24	11	46
Sodio ferrigluconato	20	1	5
Sunitinib* ♦	18	5	28
Amoxicillina	17	9	53
Etanercept*	15	9	60
Oxaliplatino	13	3	23
Paclitaxel	13	7	54
Bevacizumab* ♦	12	4	33
Infliximab*	11	2	18
Lansoprazolo	9	2	22
Erlotinib♦	9	1	11
Diclofenac	8	3	38
Ramipril	8	4	50
Iopamidolo	8	3	38
Ticlopidina	8	5	63
Ceftriaxone	8	4	50
Enoxaparina sodica	8	4	50
Ibuprofene*	8	3	38
Metotrexato	8	2	25

* Farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo (aggiornamento n°13)

♦ Farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA (con Registro)

Tabella 8. Principali ADR per i farmaci con maggior numero di segnalazioni

Principio attivo	Descrizione ADR (secondo la terminologia MedDRA)	Grave	Nota
Lenalidomide	Enterite, ombra interstiziale polmonare, polmonite, tosse	Si	Si
	Acroedema, GVHD (malattia del trapianto contro l'ospite), anoressia, anemia, artromialgia, ascesso, astenia, capogiro, cervicobrachialgia, crampi, depressione, diarrea, disbasia, dispnea, edema, ematuria, epistassi eritema, febbre, intestino irritabile, leucopenia, linfocitopenia, neutropenia, parestesia, sincope, tremore, trombocitopenia, trombosi, vertigine	No	Si
	Anestesia, confusione mentale, diplopia, incontinenza fecale, insonnia, odontalgia, singhiozzo	No	No
Iomeprolo	Afasia, aumento della pressione arteriosa, broncospasmo, edema dell'epiglottide, edema polmonare acuto, ipotensione, svenimento, shock anafilattico, tosse	Si	Si
	Abbassamento della voce, allergia, arrossamento, generalizzato (viso,cute palpebre), congestione nasale, deglutizione difficoltosa, dispnea, dolore epigastrico eruzione cutanea, parestesia di arto superiore, prurito, rossore della congiuntiva, sensazione di corpo estraneo faringolaringeo, vasodilatazione periferica, vomito, sudorazione, formicolio di lingua/labbra	No	Si
	Ipoacusia	Si	No
Sorafenib	Scompenso cardiaco, melena, sindrome da eritrodismetria palmo-plantare, emorragia delle varici gastroesofagee, epatite acuta, pancreatite acuta, agitazione	Si	Si
	Diarrea, sanguinamento gengivale, tachicardia parossistica sopraventricolare, emorragia gastrointestinale, ascite, ittero	No	Si
	Crampi, emorroidi, depressione, insonnia	No	No
Ketoprofene	Angioedema, broncospasmo, dermatite allergica, dispnea, gastrite acuta, shock anafilattico	Si	Si
	Orticaria, pomfi, prurito diffuso, reazione allergica, edema del collo, labbro,volto, palpebra, mani	No	Si
Amoxicillina + acido clavulanico	Anafilassi, anemia emolitica da farmaci, angioedema, dolore addominale, edema del labbro, volto, lingua,epiglottide, eritema orticarioide, eruzione cutanea tossica	Si	Si
	Costipazione, dermatite, epigastralgia, esantema maculo-papuloso, reazione allergica, vasculite diffusa	No	Si
	Nausea, sincope	No	No
Docetaxel	Diarrea, reazione di ipersensibilità (NAS)	Si	Si
	Dispnea, dolore dorsale,toracico, iperidrosi, Tosse ,sensazione di soffocamento, tachicardia,	No	Si
	Cianosi, eruzione, neutropenia febbrile, parestesia	Si	No
	Agitazione, proctite ulcerativa	No	No

Levofloxacin	Crisi epilettica, dispnea, edema del volto, glottide, palpebra, ugola	Si	Si
	Agitazione, allucinazione visiva, astenia, capogiro, confusione mentale, epatopatia	No	Si
	Arresto cardiaco, disfonia	Si	No
Sodio ferrigluconato	Dolori articolari generalizzati, vomito, eruzione cutanea, nausea	No	Si
	Epigastralgia	Si	No
	Cefalea, dispnea, edema, lombalgia, orticaria, parestesia, prurito, semisvenimento, tachicardia, vampate di calore	No	No
Sunitinib	Ematuria, leucopenia, stomatite, immunodeficienza, trombocitopenia, atassia, cefalea, dolore addominale, pancreatite acuta, neutropenia, vomito	Si	Si
	Anemia, ipertensione arteriosa, emicrania, febbre, diarrea, costipazione	No	Si
	Anemia, ipertensione arteriosa, emicrania, febbre, diarrea, costipazione	No	No
Amoxicillina	Angioedema, eruzione orticarioide generalizzata, dispnea, edema del labbro/volto, shock anafilattico, tossicoderma, anafilassi, anemia emolitica da farmaci, dolore addominale, patologia periodontale NAS, angioedema	Si	Si
	Eruzione cutanea, reazione allergica, vomito, costipazione, dermatite, neuropatia ottica, eritema, orticaria, tosse, iperpiressia,	No	Si
	Disfonia	Si	No
	Eritema diffuso, parestesia	No	No
Etanercept	Adenocarcinoma della prostata, uveite, melanoma in situ, suicidio, ictus ischemico, artralgia, Cancro del polmone, metastasi epatiche, metastasi alla colonna vertebrale, tumore maligno secondario del mediastino, cancro della ghiandola surrenale, metastatico, carcinoma spino cellulare	Si	Si
	Mucosite	No	No
Oxaliplatino	Agitazione, calore articolare, disartria, dispnea, dolore lombare, eritema, vomito	Si	Si
	Afonia, brividi, bruciore in gola, faringodinia	No	No
Paclitaxel	Ipotensione, vomito, reazione di ipersensibilità (NAS)	Si	Si
	Arrossamento, generalizzato, dispnea, eritema, malessere, scompenso cardiaco	No	Si
Bevacizumab	Adenocarcinoma polmonare metastatico, trombosi della vena porta, vitreite, diarrea	Si	Si

	Crampi addominali, trombosi della vena porta, neutropenia, scompenso cardiaco, epistassi, piastrine basse	No	Si
Infliximab	Adenocarcinoma della prostata, reazione anafilattica	Si	Si
	Reazione da infusione, dispnea, abrasione cutanea, edema della palpebra, congestione nasale, prurito, aggravamento di vampate di calore, mialgia, reazione vagale, tosse, arrossamento, broncospasmo, pomfi	No	Si

* Farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo

♦ farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA

Reazioni avverse gravi e non note

Uno degli obiettivi principali della segnalazione spontanea, in coerenza con quanto previsto dalla normativa vigente, è quello di acquisire nuove informazioni sulle reazioni gravi e inattese al fine di migliorare la conoscenza del profilo di rischio dei farmaci. Per questo, ogni anno effettuiamo una selezione di tutte le ADR gravi e inattese segnalate nella nostra regione suddivise per farmaci (Tabella 9a) e vaccini (Tabella 9b).

Tabella 9a. Dettaglio delle ADR gravi e inattese da farmaci.

Principio attivo	Reazione segnalata (secondo la terminologia MedDRA)
Acido acetilsalicilico + acido ascorbico	Disfonia, edema della glottide, eruzione cutanea, prurito
Acido ranelico	Insufficienza renale acuta, sindrome nefrosica
Acido valproico	Vomito
Acido valproico + sodio valproato	Abuso di alcool
Adrenalina	Enzimi cardiaci aumentati
Allopurinolo	Agranulocitosi, febbre
Amikacina	Ematuria
Amiodarone	Epatotossicità, QT lungo, sincope, tachiaritmia ventricolare
Amisulpride	Intervallo elettrocardiografico QT anormale, ipokaliemia, sincope
Ampicillina + sulbactam	Ipossia, ipotensione, malessere generale, prurito diffuso
Ampicillina anidra	Eritema diffuso, iperpiressia
Atorvastatina	Dimagrimento anomalo, pancreatite acuta
Atropina solfato	Vomito
Bevacizumab	Vitreite
Bromazepam	Abuso di alcool
Ceftriaxone	Dispnea, eritema
Cetuximab	Addome acuto
Ciclosporina	Allucinazioni visive, deterioramento cognitivo
Claritromicina	Attacco sincopale
Clonazepam	Abuso di farmaci, intossicazione da farmaci, vomito
Clopidogrel	Eruzione papuloeritematosa da farmaci, secchezza orale
Diclofenac	Eritema, gastrite erosiva, insufficienza renale acuta prurito, sincope, ulcera duodenale sanguinante
Doxorubicina	Anoressia, sindrome della leucoencefalopatia posteriore reversibile, stato confusionale, vomito
Duloxetina	Abuso di alcool
Eculizumab	Ictus, sepsi
Eritropoietina umana ricombinante	Anoressia, sindrome della leucoencefalopatia posteriore reversibile, stato confusionale, vomito
Escitalopram	Abuso di farmaci
Etanercept	Suicidio
Etoricoxib	Astenia, ipotensione, visione ridotta,
Exenatide	Blocco atrioventricolare completo, gastrite erosiva, insufficienza renale acuta, ulcera duodenale sanguinante
Fenobarbital	Diplopia, intossicazione da alcool, intossicazione da barbiturico, vertigine di origine centrale
Finasteride	Cancro della mammella, depressione, disfunzione psicosessuale con desiderio sessuale inibito, disfunzione sessuale maschile, disturbo del linguaggio, spasmi muscolari
Furosemide	Sincope

Galsulfase	Ipotensione, saturazione d'ossigeno bassa,
Gemcitabina	Anoressia, sindrome della leucoencefalopatia posteriore reversibile, stato confusionale, vomito
Indapamide	Malessere, perdita di coscienza, vomito
Iomeprolo	Allergia, edema della palpebra, ipoacusia, ipotensione, papula
Ioversolo	Dispnea, eruzione, vomito nas
Irbesartan + idroclorotiazide	Intervallo elettrocardiografico QT anormale, ipokaliemia, sincope
Isosorbide dinitrato	Dispnea, epigastralgia, sincope, sincope vasovagale
Ketoprofene	Dispnea, eritema
Lansoprazolo	Insufficienza cardiaca aggravata, Na ⁺ ridotto, paralisi intestinale, potassio diminuito, sindrome da inappropriata secrezione di ADH
Lapatinib	Diarrea, febbre associata a tumore, fibrillazione atriale parossistica, mucosite orale
Levofloxacina	Edema dell'ugola
Lisinopril + idroclorotiazide	Iperpotassemia, ipotensione, shock
Litio carbonato	Attacco sincopale, comportamento autolesionista
Lorazepam	Abuso di polifarmaco
Meflochina	Anemia, malaria
Metotrexato	Parestesia di arto superiore, abuso di farmaci, epatotossicità, iponatremia, QT lungo, sincope, tachiaritmia ventricolare
Naproxene	Attacco sincopale
Natalizumab	miocardite virale
Oxcarbazepina	Farmaco inefficace
Oxicodone	Disidratazione, insufficienza renale, iporessia, nausea, stato confusionale, vomito
Oxicodone + paracetamolo	Malessere, perdita di coscienza, vomito
Oxitocina	Movimenti tonico-clonici
Paracetamolo + acido ascorbico + fenilefrina	Edema del volto, edema della lingua, edema delle labbra respirazione difficoltosa
Paracetamolo + codeina	Nausea, pre-sincope, sudorazione, tachicardia, vomito
Paroxetina	Abuso di farmaci
Pegvisomant	Adenocarcinoma dell'esofago, metastatico
Petidina	movimenti tonico-clonici
Piroxicam	Dispnea, eruzione orticarioide
Prometazina	Abuso di farmaci
Quetiapina	Deplezione di Na ⁺ , metrorragia, vigilanza diminuita
Risperidone	Attacco sincopale, comportamento autolesionista, embolia polmonare e infarto polmonare, insufficienza respiratoria, ipertensione polmonare
Rituximab	Ictus, morte, sepsi
Rosiglitazone + metformina	Dispnea a riposo, edema declive
Sertralina	Intossicazione da farmaci
Sitagliptin	Ictus ischemico, tumore della mammella
Sitagliptin + metformina	Pancreatite
Sorafenib	Agitazione, ascite, depressione, diarrea, emorragia gastrointestinale, insonnia, ittero, sanguinamento gengivale, tachicardia parossistica sopraventricolare
Teicoplanina	Porpora, vasculite,
Topiramato	Abuso di alcool, abuso di farmaci
Trastuzumab	Diarrea, febbre associata a tumore, fibrillazione atriale parossistica, mucosite orale
Verapamil	Iperpotassemia, ipotensione, shock
Vildagliptin	Adenocarcinoma del colon

Tabella 9b. Dettaglio delle ADR gravi e inattese da vaccini.

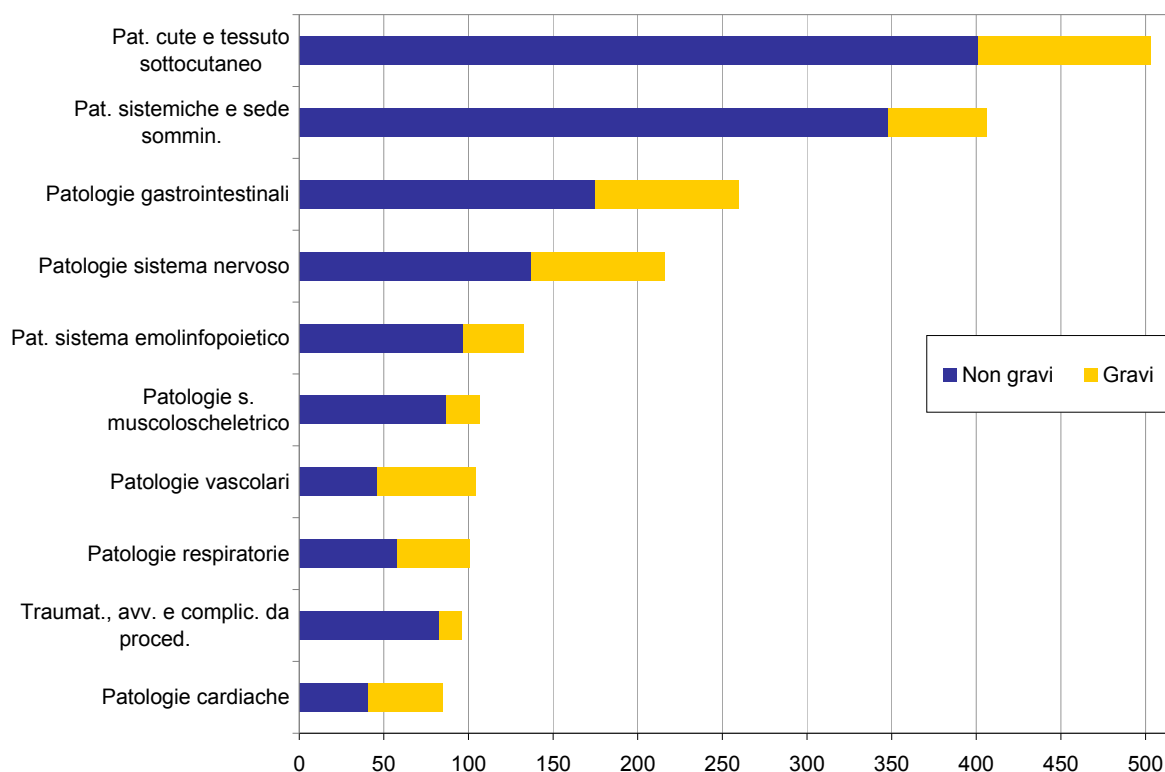
Principio attivo	Reazione segnalata (secondo terminologia MedDRA)
Vaccino dell'epatite B (DNAr)	Dispnea, dolorabilità addominale, edema della glottide, febbre
Vaccino difterico adsorbito + vaccino tetanico adsorbito + vaccino pertossico acellulare adsorbito + vaccino poliomielite inattivato	Affezioni eritematose non specificate, edema allergico, infiammazione in sede di vaccinazione, iperpiressia, prurito
Vaccino difterico e tetanico adsorbito	Dispnea, edema della glottide
Vaccino difterico e tetanico adsorbito per adulti ed adolescenti	Pre-sincope
Vaccino difterico, tetanico e pertossico adsorbito + vaccino epatitico B + vaccino inattivato della poliomielite + vaccino Haemophilus influenzae B coniugato al tossoide tetanico	Anoressia, areflessia, cianosi, convulsioni, eruzione cutanea, esantema papuloso, febbre, frequenza cardiaca aumentata, ipersonnia, ipotonia, irritabilità, pianto incontrollabile, reazione in sede di iniezione, reazione anafilattica, rossore della congiuntiva, torpore, transaminasi aumentate, tumefazione del ginocchio sinistro, vasculite cutanea, vomito, zoppia
Vaccino influenza antigene di superficie adiuvato inattivato	Artralgia, edema, iperpiressia, mialgia, orticaria, angioedema.
Vaccino influenza pandemica (H1N1) preparato con l'antigene di superficie inattivato, adiuvato	Diarrea, dolore intercostale, esofagite, parestesia, poliradicoloneurite acuta
Vaccino influenza preparato con l'antigene di superficie inattivato	Asma, gastroenterite
Vaccino influenza preparato con virus frammentati inattivato	Capogiro, crisi convulsiva, dispnea, edema delle labbra, epilessia NAS, eruzione orticarioide, nausea, perdita dell'equilibrio, sensazione di soffocamento della faringe, sindrome di Guillain-Barre, vomito
Vaccino meningococcico gruppo C coniugato con Corynebacterium diptheriae CRM 197	Cefalea, crisi convulsiva febbrile, difficoltà a deambulare, edema della parotide, eruzione da orticaria papulosa, febbre, ipotonia, pre-sincope, inappetenza, pianto, Risposta lenta agli stimoli
Vaccino morbillo, parotite e rosolia vivo	Affezioni eritematose non specificate, convulsioni, difficoltà a deambulare, edema allergico, edema della parotide, eruzione da orticaria papulosa, febbre, inappetenza, infiammazione in sede di vaccinazione, pianto, prurito, risposta lenta agli stimoli
Vaccino Papillomavirus umano (tipi 16,18)	Stato epilettico non convulsivo, vertigine
Vaccino pneumococcico polisaccaridico	Areflessia, cianosi, convulsione, eritema in sede di iniezione, eruzione cutanea, esantema papuloso, febbre, febricola, frequenza cardiaca aumentata, inappetenza, ipersonnia, ipotonia, irritabilità, orticaria generalizzata, pianto inconsolabile, reazione anafilattica, reazione in sede di iniezione, rossore della congiuntiva, torpore, transaminasi aumentate, tumefazione del ginocchio sinistro, vasculite cutanea, vomito, zoppia
Vaccino varicella vivo	Broncospasmo, insufficienza respiratoria acuta

Distribuzione delle ADR per classe organo/sistema secondo la classificazione MedDRA.

La Figura 7 mostra le ADR gravi e non gravi suddivise secondo la classificazione organo/sistema del MedDRA (*System Organ Class del Medical Dictionary for Regulatory Activities*).

Al primo posto troviamo ADR riconducibili ai SOC “patologie della cute e dal tessuto sottocutaneo”, seguiti dalle “patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione” e dalle “patologie gastrointestinali”.

Figura 7. ADR gravi e non gravi suddivise per classe organo/sistema.



Distribuzione dei farmaci sospetti secondo il primo livello della classificazione ATC

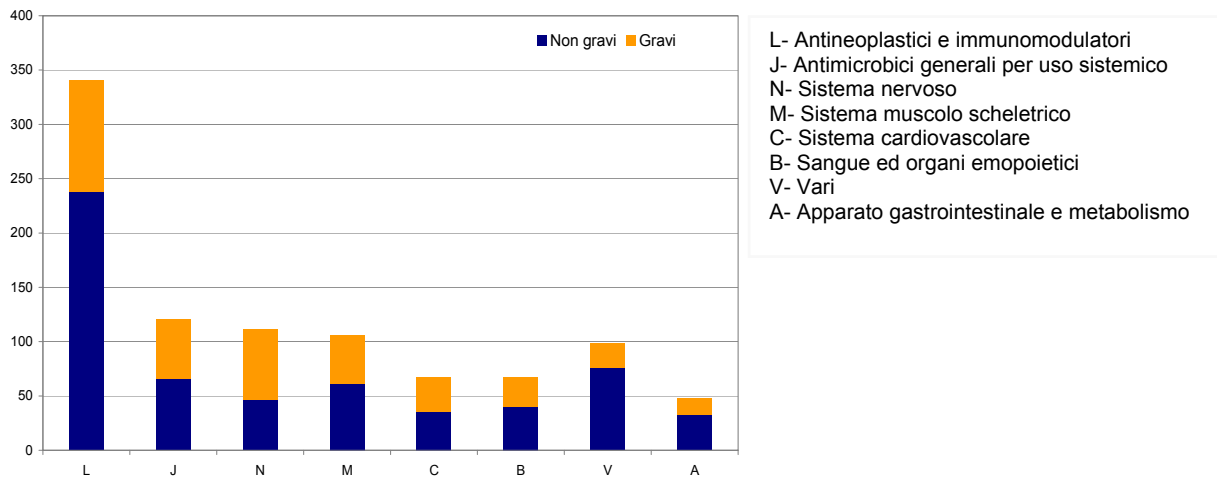
Nell'analisi per categorie terapeutiche (ATC) sono stati inclusi tutti i farmaci indicati come sospetti nelle corrispondenti schede di segnalazione (Figura 8). Su un totale di 1030 farmaci sospetti, il 93% circa rientra negli 8 ATC di I livello riportati in Figura 8.

Il maggior numero di segnalazioni (341, 30% gravi) ha riguardato i farmaci antineoplastici e immunomodulatori (L) e gli antimicrobici per uso sistemico [J, esclusi i vaccini (ATC J07) descritti in dettaglio nella Tabella 6).

I principi attivi agenti sul sistema nervoso (livello ATC N), con un valore pari al 59% circa del totale delle segnalazioni della stessa classe, si confermano essere i principi attivi

con la più alta correlazione a reazioni avverse gravi. Sono state raggiunte percentuali elevate di ADR gravi anche per i farmaci che agiscono sul sistema cardiovascolare (livello ATC C, con il 48% circa di segnalazioni gravi) e muscolo-scheletrico (ATC M, con il 42% di segnalazioni gravi).

Figura 8. Farmaci sospetti e gravità della reazione ad essi correlata raggruppati in base al primo livello della classificazione ATC.



Farmaci sottoposti a Registro di monitoraggio AIFA

Già da alcuni anni, l'Agenzia Italiana del Farmaco accompagna l'introduzione di nuovi farmaci – o le estensioni di indicazioni per farmaci già commercio - con appositi Registri allo scopo di verificare l'uso appropriato delle nuove molecole assicurando il rispetto delle condizioni registrative, raccogliere dati utili ad integrare quanto emerso nel corso degli studi clinici pre-registrativi, descrivere la popolazione destinataria delle nuove terapie e raccogliere un maggior numero di informazioni sulla sicurezza a lungo termine.

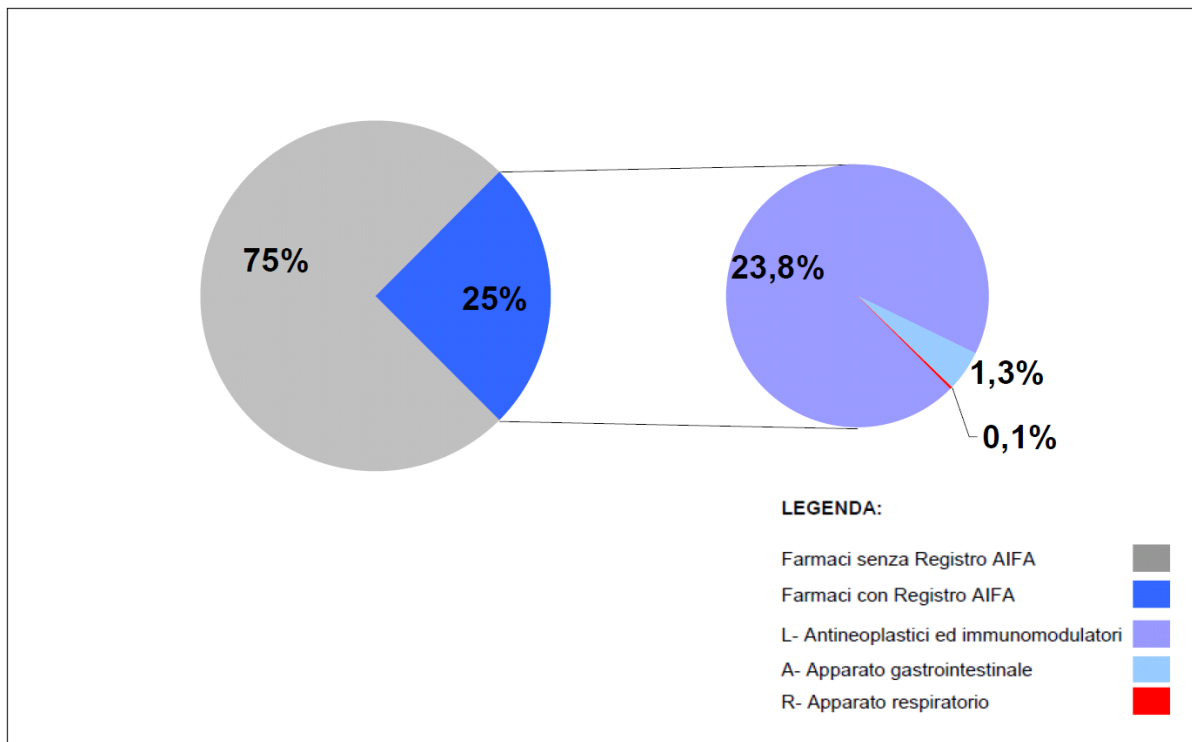
Per questi farmaci, i medici, oltre ad inserire nella piattaforma del Registro le reazioni avverse che si sono verificate in corso di terapia, devono anche inviare al RAFV della struttura di appartenenza le schede di segnalazione di sospetta reazione avversa compilando e stampando il modello di scheda disponibile nel Registro. Una volta ricevuta la scheda cartacea, il RAFV provvede al suo inserimento nella RNF.

Qualora ciò non avvenga, non solo l'operatore sanitario incorre in una violazione della normativa vigente, ma si determina una discrepanza tra le segnalazioni di reazioni avverse presenti nei Registri AIFA e quelle presenti nella RNF, che può portare a gravi errori nella valutazione del profilo di sicurezza del medicinale. Le segnalazioni non inserite nella Rete non migrano alla banca dati europea Eudravigilance, non possono essere utilizzate dalla azienda titolare del farmaco per redigere i rapporti periodici di sicurezza (PSUR, *Periodic Safety Update Report*) e, in conclusione, non possono essere analizzate da coloro che per legge devono esserne informati. Solo attraverso il loro inserimento nella RNF le segnalazioni di sospetta reazione avversa possono essere esaminate in maniera cumulativa e contribuire a generare eventuali segnali d'allarme o a confermare il rapporto rischio/beneficio del prodotto.

A tale proposito, in occasione della giornata formativa del 18 giugno 2010, il CRFV ha invitato i RAFV a controllare semestralmente le ADR presenti nei Registri a monitoraggio per riversarle nella RNF. Un questionario inviato alle Aziende aveva evidenziato una piccola discrepanza tra il Registro e la RNF che, con questa nuova modalità, è destinata ad essere sanata. Risulta quindi estremamente importante il dialogo tra i professionisti che hanno accesso alle diverse reti e il costante confronto per impedire la perdita dei dati.

Nella Figura 9 sono suddivisi i farmaci sospetti in base alla loro appartenenza o meno ad un Registro di monitoraggio AIFA. A differenza di quanto osservato nel 2009, dove il numero di segnalazioni dei farmaci sottoposti a Registro di monitoraggio AIFA era superiore (61%, 185 su 472 segnalazioni totali da farmaco) rispetto a quello dei farmaci non sottoposti a Registro, nel 2010 la situazione si è invertita: i farmaci sottoposti a registro rappresentano, infatti, solo il 25% (230 su 909) del totale dei farmaci sospetti.

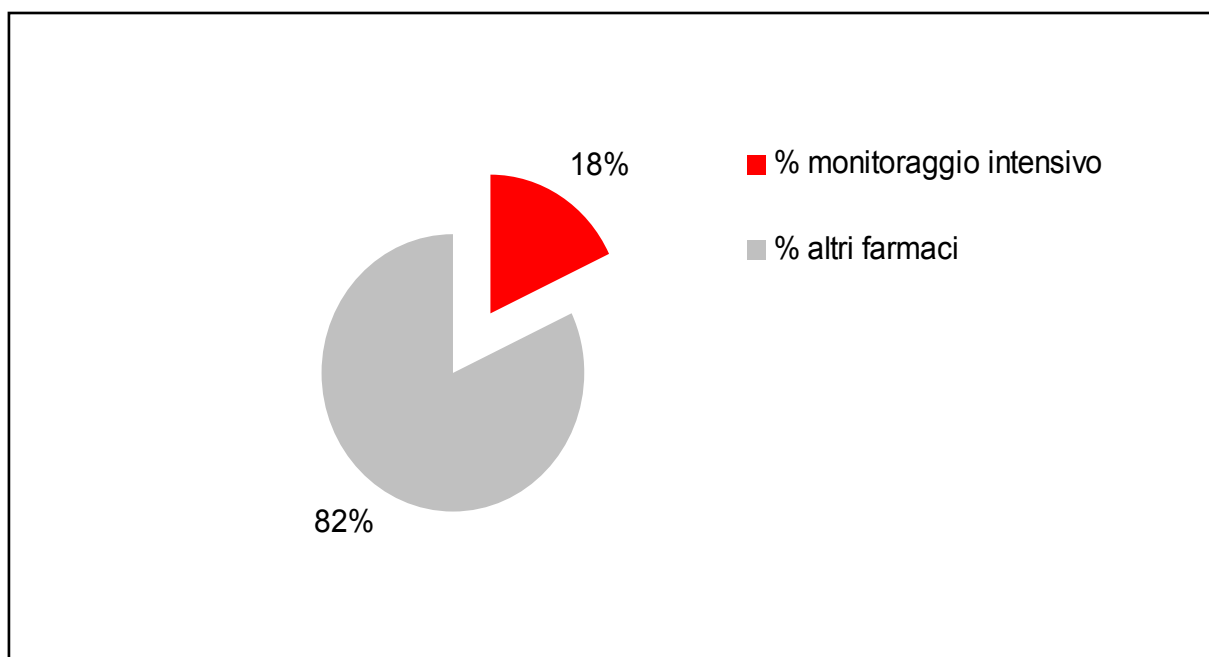
**Figura 9. Farmaci sospetti sottoposti, o non sottoposti,
a Registro di monitoraggio AIFA**



Farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo

Il numero complessivo di segnalazioni da farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo (Figura 10) è aumentato rispetto al 2009 (238 vs 123), come pure la percentuale sul totale delle segnalazioni (12% nel 2009 vs 18% nel 2010).

Figura 10. Farmaci sospetti sottoposti, o non, a monitoraggio intensivo



La Tabella 10 mostra in dettaglio tutte le ADR segnalate per i farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo, alcune delle quali sono state già descritte nella Tabella 8 poiché trattasi di molecole con numero elevato di segnalazioni.

Tabella 10. Elenco delle ADR da farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo 2010

Principio attivo	Descrizione della reazione avversa	Noto	Gravità
Rivaroxaban	Gastralgia	Si	No
Agalsidasi alfa	Brividi, febbre	Si	No
Aliskiren	Dolore toracico da sforzo	No	No
	Iperkaliemia	Si	Si
Brimonidina	Arrossamento degli occhi, lacrimazione	No	No
Dabigatran	Gastralgia	No	No
Dasatinib	Pancitopenia	Si	Si
	Versamento pleurico	Si	No
Deferasirox	Eruzione orticarioide	Si	No
Duloxetina	Abuso di alcool	No	Si
	Abuso di farmaci, difetto del campo visivo, perdita di coscienza	Si	Si
	Ematoma	Si	No
Eculizumab	Ictus, sepsi	No	Si
Eritropoietina umana ricombinante	Anoressia, sindrome della leucoencefalopatia posteriore reversibile, stato confusionale, vomito	No	Si
	Aplasia della serie rossa	Si	Si
	Conati di vomito, edema palpebrale, nausea, remore degli arti, insonnia	No	No
Exenatide	Blocco atrioventricolare completo, insufficienza renale acuta, ulcera duodenale sanguinante	No	Si
	Cefalea, dispepsia, epigastralgia, gonfiore addominale, nausea, vomito	Si	No
	Insonnia	No	No
Fentanil	Costipazione, inappetenza, nausea	Si	No
	Depressione del sistema nervoso centrale, depressione respiratoria, intossicazione da farmaci	Si	Si
Galsulfase	Saturazione d'ossigeno bassa, ipotensione, sudorazione abbondante	No	Si
Interferone beta-1b	Crampi degli arti inferiori, dermatite, dolore, ecchimosi, iperpiressia, pannicolite, ponfo in sede di iniezione, prurito	Si	No
Natalizumab	Emocromo anormale	Si	No
	Lesione di tendine	No	No
	Melanoma, pielonefrite acuta, pleuropolmonite	Si	Si
	Miocardite virale	No	Si
Nilotinib	Bilirubina aumentata, bruciore alla minzione, citopenia, dispnea, nicturia, stordimento, tosse, transaminasi aumentate, tremore	Si	No
Omalizumab	Edema	No	No
Orlistat	Cefalea, formicolio	No	No
Pegvisomant	Adenocarcinoma dell'esofago metastatico	No	Si
Ribavirina	Anemia	Si	No

Rivaroxaban	Diarrea	Si	No
	Trombosi venosa profonda del polpaccio	Si	Si
Sitagliptin	Ictus ischemico, tumore della mammella	No	Si
Sitagliptin + metformina	Pancreatite	No	Si
Sodio oxibato	Vomito, diarrea	Si	No
Sunitinib	Anemia, anoressia, astenia, costipazione, diarrea, emicrania, escoriazione, febbre, ipertensione arteriosa, malessere, mucosite, neutropenia, vomito	Si	No
	Atassia, cefalea, creatinina aumentata, dolore addominale, ematuria, immunodeficienza, leucopenia, nausea, pancreatite acuta, piastrine basse	Si	Si
	Ipertrigliceridemia, sindrome mano-piedi, ulcera della cute, potassio elevato	No	No
	Iperkaliemia	No	Si
Talidomide	Neurotossicità, trombosi venosa (arti)	Si	Si
Vildagliptin	Adenocarcinoma del colon	No	Si
	Epatite tossica	Si	Si

* N.B.: I principi attivi elencati in tabella sono quelli presenti nell'aggiornamento n.13 dei farmaci sottoposti a Monitoraggio Intensivo

ANALISI DEI SEGNALI

Come già descritto sopra (cfr. “Introduzione”), dal 2010 è attivo in AIFA un GdL per l’analisi dei segnali di farmacovigilanza al quale partecipano i rappresentanti dei CRFV di Veneto, Sicilia, Lombardia, Toscana, Campania, Emilia-Romagna, Basilicata, e Liguria. Dal punto di vista operativo, il GdL analizza ogni 3 mesi il database IdVigilance, l’archivio nel quale sono contenute tutte le schede di sospetta ADR prodotte nel nostro paese. Uno degli scopi principali di questo accorpamento è quello di avere a disposizione un numero maggiore di segnalazioni da cui fare emergere potenziali segnali, ovvero sospette associazioni causali tra farmaci e reazioni avverse non note precedentemente.

La metodologia statistica utilizzata per l’analisi delle segnalazioni spontanee presenti nel database prevede il calcolo del rapporto proporzionale di segnalazione (*Proportional Reporting Ratio*,) per arrivare ad una valutazione statistica del rischio. In particolare, attraverso l’impiego di tabelle 2 x 2, viene confrontata la proporzione di una data ADR del farmaco di interesse con l’analoga proporzione della stessa ADR segnalata per tutti gli altri farmaci; la significatività viene calcolata attraverso l’intervallo di confidenza al 95%. Il GdL ha stabilito che ci sia l’automatica generazione di un segnale se vengono soddisfatti i seguenti criteri: numero totale di casi ≥ 2 , valore di PRR ≥ 3 , valore inferiore dell’intervallo di confidenza 95% ≥ 1 . Qualora l’ADR sia un evento che si verifica con frequenza rara nella popolazione, anche un piccolo numero di casi associati con un singolo farmaco (ad esempio tre casi) può essere considerato un segnale di allarme.

Di seguito, si riporta l’approfondimento dei segnali individuati e discussi dal CRFV dell’Emilia Romagna nell’ambito dell’attività del GdL: rosuvastatina e ginecomastia, levotiroxina/escina e distiroidismo, tamsulosina e ginecomastia. Per una valutazione complessiva dei segnali di farmacovigilanza approfonditi da tutti i CRFV che partecipano all’analisi, si rimanda all’elenco disponibile sul portale del dell’AIFA nella sezione “sicurezza” (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/i-segnali-di-farmacovigilanza-pubblicato-elenco-2010>).

Rosuvastatina e ginecomastia

Introduzione

La ginecomastia è una condizione clinica caratterizzata dalla comparsa di ipertrofia mammaria benigna in soggetti di sesso maschile. È un fenomeno generalmente bilaterale e transitorio che interessa in maniera simmetrica l'area sottostante l'areola mammaria. Nel processo fisiopatologico è spesso coinvolto uno squilibrio tra estrogeni e androgeni circolanti. Sebbene l'eziologia sia varia, 1/5 dei casi riportati è di natura iatrogena e riguarda farmaci di uso comune quali alcuni antiipertensivi, antiistaminici, antipsicotici e farmaci che agiscono sui livelli di ormoni sessuali¹.

I dati della segnalazione

Dall'analisi della banca dati della segnalazione italiana al 31/12/2010, sono emersi 4 casi di ginecomastia in pazienti di età compresa tra i 51 e i 68 anni in trattamento con rosuvastatina. La reazione avversa, classificata come "non grave" in tutti i casi, si è manifestata con un tempo di latenza compreso tra 2 e 5 mesi dall'inizio della terapia (in un caso non è stato possibile stabilire con certezza il tempo di latenza) ed è migliorata (2 casi) o scomparsa (1 caso) alla sospensione del farmaco, mentre solo in un caso il paziente risultava "non ancora guarito" al momento della segnalazione.

In una segnalazione la rosuvastatina era l'unico farmaco assunto, mentre in due casi i pazienti assumevano altri farmaci per i quali la ginecomastia è un effetto avverso noto (amlodipina, riportata come farmaco sospetto in un caso, e atenololo, riportato come concomitante nell'altro) e nel primo caso segnalato la statina veniva assunta contemporaneamente ad un integratore alimentare a base di papaya fermentata.

Altre fonti di informazioni

La ginecomastia è prevista nelle schede tecniche dell'atorvastatina, dove viene riportata come reazione avversa rara, e della lovastatina, dove viene descritta tra gli "effetti indesiderati che sono stati segnalati per i farmaci appartenenti a questa classe (statine) e non necessariamente associati con la terapia a base di lovastatina", mentre non è presente nelle schede tecniche delle restanti statine. Nella banca dati Micromedex®, la ginecomastia non risulta tra gli effetti avversi di nessuna statina. Al contrario, in letteratura sono presenti 4 *case-report* di ginecomastia da statine: in due la reazione è comparsa a seguito dello switch terapeutico da simvastatina ad atorvastatina² e da atorvastatina a rosuvastatina³ (uno di questi, insorto nel 2008, è presente nella banca dati della segnalazione italiana) mentre nei due restanti casi le molecole sospette erano la pravastatina⁴ ed ancora la rosuvastatina.⁵

Dal confronto dei *case-report* descritti in letteratura con quelli presenti nella banca dati italiana, emergono alcuni elementi di somiglianza, tra cui la comparsa dell'ADR entro i primi 6 mesi di terapia e la risposta positiva al *dechallenge*.

Gli autori dei *case-report* riguardanti la rosuvastatina individuano come possibili fattori predisponenti l'obesità, l'età avanzata, una dose di partenza troppo elevata o lo switch terapeutico verso una statina più potente. Quest'ultima ipotesi rende interessante un'ulteriore segnalazione presente nella banca dati dove la ginecomastia è comparsa dopo 6 mesi dal passaggio dalla atorvastatina alla rosuvastatina, sebbene quest'ultima sia riportata tra i farmaci concomitanti.

Perché accade

L'insorgenza di ginecomastia in corso di terapia con statine sembra essere dovuta all'inibizione della steroidogenesi, causata a sua volta dall'inibizione della sintesi del colesterolo, che determinerebbe un aumentato rapporto estradiolo/testosterone. La capacità di influenzare la steroidogenesi sembra essere direttamente correlata alla potenza del principio attivo nell'inibire la sintesi di colesterolo: le evidenze mostrano come la rosuvastatina sia la statina più potente e quindi in grado di determinare una maggiore inibizione della steroidogenesi⁵.

Commento

L'analisi della letteratura e delle segnalazioni presenti nella banca dati della segnalazione italiana rende plausibile l'ipotesi di una relazione causale tra l'assunzione di rosuvastatina e ginecomastia, una reazione comunque rara, data la scarsità di casi documentati a fronte di un consumo elevato di statine, e reversibile con l'interruzione del trattamento. Dal Rapporto Osmed 2009, le statine risultano essere la classe di farmaci al primo posto per spesa a carico del SSN; in particolare, la rosuvastatina risulta la terza statina come numero di DDD consumate dopo atorvastatina e simvastatina, con 11,9 DDD/1000 abitanti/die e un trend dei consumi in crescita rispetto all'anno precedente (>18%).

Come comportarsi

Qualora si manifesti ginecomastia in pazienti in trattamento con statine, in particolare con rosuvastatina, è opportuno che i medici considerino la possibilità di:

- sospendere la somministrazione del farmaco;
- sostituire la rosuvastatina con una statina meno potente (ordine decrescente di potenza: rosuvastatina > atorvastatina > simvastatina > lovastatina > pravastatina > fluvastatina⁶);
- effettuare esami di laboratorio, quali l'indice di androgeni liberi, al fine di escludere un pre-esistente ipogonadismo smascherato dalle statine.

Inoltre, è necessaria una stretta aderenza alle schede tecniche dei prodotti contenenti statine, dove si raccomanda di non iniziare la terapia con dosaggi elevati.

Per saperne di più

Devalia HL, Layer G.T. Current concepts in Gynaecomastia. *Surgeon* 2009; 7; 2: 114-19.

Hammons KB et al. Golf-inhibiting gynecomastia associated with atorvastatin therapy. *Pharmacotherapy* 2006; 26(8):1165-8.

Oteri A et al. Gynecomastia possibly induced by Rosuvastatin. *Pharmacotherapy* 2008; 28(4):549-51.

Aerts J et al. Gynecomastia due to Pravastatin. *La presse Médicale* 1999; 28 (15):787.

Picolos MK et al. Rosuvastatin - induced gynecomastia. *Clinical Endocrinology* 2010; 73:421-24.

Shepherd J et al. Guidelines for lowering lipids to reduce coronary artery disease risk: a comparison of rosuvastatin with atorvastatin, pravastatin, and simvastatin for achieving lipid-lowering goals. *Am. J. Cardiol.* 2003, 91 (5A): discussion 17C–19C.

Levotiroxina/Escina e distiroidismo

Introduzione

Il morbo di Basedow è una malattia autoimmune caratterizzata da ipertiroidismo, gozzo diffuso e anticorpi IgG che legano e attivano il recettore per il TSH. È una patologia relativamente comune, con un'incidenza negli Stati Uniti compresa tra 0,02 e 0,4% (dato italiano non reperito). Come nella maggior parte delle disfunzioni tiroidee, le donne ne sono maggiormente affette degli uomini, con un rapporto che varia tra 5:1 e 7:1. È più comune nell'età compresa tra i 20 e 50 anni ma può manifestarsi a qualsiasi età. L'ipertiroidismo da morbo di Basedow può virare a tiroidite di Hashimoto e ipotiroidismo e viceversa^{1,2}, generalmente si associa ad altre malattie autoimmuni³.

In letteratura sono stati descritti diversi fattori predisponenti all'insorgenza di questo disturbo, tra cui l'assunzione di iodio⁴ o di amiodarone, farmaco antiaritmico la cui molecola contiene tale elemento⁵.

I dati della segnalazione

Dalla analisi delle schede inserite nella banca dati della segnalazione italiana al 31/12/2010, sono emersi 3 casi di morbo di Basedow durante l'utilizzo di Somatoline®, emulsione cutanea a base di levotiroxina/escina indicata per il trattamento dell'adiposità localizzata accompagnata da cellulite.

In tutti e 3 i casi (2 insorte nel 2009, 1 insorta nel 2006 ma inserita nel 2009), l'emulsione è stata utilizzata da donne, di età compresa tra 42 e 53 anni, che non assumevano altri farmaci concomitanti e che hanno manifestato la reazione dopo 1-3 mesi dall'inizio della terapia. Solo in 1 caso é disponibile il follow-up, in cui viene descritta la completa guarigione della paziente ad un anno dalla sospensione di Somatoline® e dall'inizio di una

terapia a base di tiamazolo (Tapazole®), farmaco prescritto per contrastare l'ipertiroidismo. Per questo stesso caso, il medico segnalatore ha aggiunto che la paziente nei 7 anni precedenti l'insorgenza dell'ADR era stata affetta da tiroidite di Hashimoto (ipotiroidismo da tiroidite cronica autoimmune), mentre negli altri casi le pazienti non presentavano patologie al momento di inizio della terapia, né tiroidee né di altro tipo.

Altre fonti di informazioni

Il problema della tollerabilità di Somatoline® sembra essere molto più esteso di quanto appaia, tenuto conto che in molti forum femminili on-line vengono segnalati disturbi di vario tipo proprio riconducibili ad uno squilibrio tiroideo (ad esempio frequente insonnia, agitazione, ansia ecc.). Secondo la scheda tecnica di Somatoline® il farmaco non causa effetti indesiderati, non è controindicato in pazienti affetti da ipertiroidismo o in terapia con ormoni tiroidei (levotiroxina, liotironina), non presenta rischi di interazione e ad oggi non sono stati evidenziati fenomeni di sovradosaggio. Addirittura, nel paragrafo 5.1 "Proprietà farmacocinetiche", si legge che "Nei limiti della posologia indicata, non si rileva assorbimento sistemico dei principi attivi contenuti in Somatoline®." Ricordiamo infine che sono in commercio in Italia anche altre creme contenenti levotiroxina.

Perché accade

Uno dei due principi attivi contenuti nella specialità farmaceutica Somatoline® è la levotiroxina, analogo sintetico dell'ormone prodotto dalla tiroide le cui concentrazioni ematiche in caso di ipertiroidismo aumentano. Pertanto, non è da escludere che un eccessivo assorbimento di levotiroxina abbia reso manifesta una condizione di ipertiroidismo da morbo di Basedow latente. Infatti la quantità di principio attivo che, attraverso la cute, passa nel sangue non è costante ed è influenzata da diverse variabili (quantità di farmaco applicata, spessore cutaneo della zona trattata, entità dell'assorbimento individuale, stati infiammatori o soluzioni di continuo del sito di applicazione).

Commento

Somatoline® appartiene a un categoria di prodotti che non necessita di prescrizione medica per essere acquistato, pertanto la maggior parte delle utilizzatrici sfugge al controllo del proprio medico. Considerato ciò, le informazioni e le raccomandazioni contenute negli stampati delle specialità contenenti levotiroxina/escina appaiono ancor più inadeguate ed insufficienti. Quanto riportato nel paragrafo 5.1 (vedere "Altre fonti di informazione") appare eccessivamente rassicurante per la nota variabilità che caratterizza l'assorbimento cutaneo, per il tipo di indicazione e per la possibilità di accesso alla pubblicità di questa tipologia di medicinali (in quanto OTC), che espone le pazienti al rischio di uso improprio e spesso eccessivo.

Dai dati del rapporto Osmed, si rileva che i medicinali contenenti l'associazione levotiroxina/escina nel 2009 sono stati i farmaci OTC a maggior spesa (con 14,4 milioni di euro), nonostante il calo del 22% rispetto al 2008.

Pertanto, in base alle segnalazioni della banca dati italiana e agli altri elementi presi in considerazione che rafforzano l'ipotesi di una associazione tra uso di Somatoline® e comparsa di sintomi riconducibili a un distiroidismo, è stata intrapresa una azione regolatoria per modificare gli stampati dei prodotti a base di levotiroxina/escina in modo da inserire tale reazione avversa.

Come comportarsi

I medici dovrebbero mettere in guardia le pazienti che intendono fare uso di Somatoline® circa la possibile insorgenza di danni a carico della tiroide e sconsigliarne l'uso a donne che hanno patologie tiroidee preesistenti. I farmacisti, al momento della dispensazione, dovrebbero informare le donne circa :

- i possibili effetti del farmaco sulla funzione tiroidea
- la controindicazione all'uso di Somatoline® in caso di patologie tiroidee preesistenti e/o in caso di assunzione di farmaci correlati ad esse
- i possibili effetti indesiderati dovuti ad un eccessivo assorbimento del farmaco (insonnia, agitazione, ansia) che potrebbero costituire sintomi precoci di tossicità sistemica.

I farmacisti così come altri operatori sanitari dovrebbero inoltre promuovere un uso appropriato del farmaco (non superare le dosi raccomandate) e consigliare di consultare il medico curante nel caso in cui si verifichi qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli sopra descritti.

Per saperne di più

Tamai H, et al. Development of spontaneous hypothyroidism in patients with Graves' disease treated with antithyroidal drugs: clinical, immunological, and histological findings in 26 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989 Jul;69(1):49-53.

Takasu N, et al. Graves' disease following hypothyroidism due to Hashimoto's disease: studies of eight cases. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990 Dec;33(6):687-98.

Le basi farmacologiche della terapia. *Undicesima edizione.* - Goodman & Gilman - Edizione italiana.

Efthymiou G, et al. Natural history of the transition from euthyroidism to overt autoimmune hypo- or hyperthyroidism: a prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2011 Jan;164(1):107-13. Epub 2010 Oct 18.

DRUGDEX® System . Thomson Reuters (Healthcare). <http://www.thomsonhc.com> (accesso del 20 gennaio 2011).

Tamsulosina e ginecomastia

Introduzione

La ginecomastia è una condizione clinica caratterizzata dalla comparsa di ipertrofia mammaria benigna in soggetti di sesso maschile. È un fenomeno generalmente bilaterale e transitorio che interessa in maniera simmetrica l'area sottostante l'areola mammaria e spesso è dovuto a uno squilibrio tra estrogeni e androgeni circolanti. Sebbene l'eziologia sia varia, 1/5 dei casi riportati è di natura iatrogena e riguarda farmaci di uso comune quali alcuni antiipertensivi, antiistaminici, antipsicotici e farmaci che agiscono sui livelli di ormoni sessuali¹.

I dati della segnalazione

Al 31/12/2010, nella banca dati della segnalazione italiana erano presenti 8 segnalazioni di ginecomastia/ipertrofia mammaria legate all'utilizzo di tamsulosina. L'ADR, classificata in 4 casi come non grave (negli altri 4 la gravità è non definita), compare con un tempo di latenza estremamente variabile (da 1 settimana fino a 4 anni e mezzo) e nella metà dei casi circa si risolve alla sospensione del farmaco.

E' interessante notare come la tamsulosina venga riportata in quasi tutte le schede come unico principio attivo sospetto (7 casi su 8).

Due pazienti assumevano la dutasteride, (per la quale la ginecomastia è un effetto avverso noto), che in uno dei due casi era indicata come sospetto e nell'altro come concomitante. In altri 2 casi erano presenti farmaci concomitanti per cui non è nota l'associazione con ginecomastia (cinnarizina, nebivololo e amiloride/idroclorotiazide).

Nella banca dati italiana è presente un'ulteriore segnalazione riguardante la comparsa di mastodinia, accompagnata da edema ed eritema, insorta dopo 6 mesi dall'inizio della terapia in un paziente che assumeva come unico farmaco la tamsulosina.

Altre fonti di informazioni

La ginecomastia non è presente nella scheda tecnica della tamsulosina e nella banca dati Micromedex®². Anche in letteratura non è possibile reperire alcun *case-report* al riguardo.

Perché accade

Ad oggi, non sembra esserci una spiegazione plausibile riguardo l'insorgenza di ginecomastia in corso di terapia con tamsulosina, neppure su base biologica: infatti, non sono noti effetti del farmaco sui livelli degli ormoni sessuali.

Commento

Nel trattamento dell'iperplasia/ipertrofia prostatica benigna, la tamsulosina viene spesso associata alla dutasteride, per la quale la ginecomastia è un effetto noto. Tuttavia, nelle segnalazioni presenti nella banca dati la tamsulosina viene quasi sempre riportata da sola o con altri farmaci concomitanti per cui questa reazione avversa non è nota. Nonostante il

numero cospicuo di segnalazioni pervenute, la mancanza di riscontro in letteratura e l'apparente assenza di un meccanismo d'azione che giustifichi la comparsa di tale reazione avversa rendono necessario il monitoraggio dell'associazione tamsulosina – ginecomastia al fine di raccogliere un maggior numero di informazioni utili e dare più forza ad un possibile segnale d'allarme.

Dai dati del Rapporto Osmed relativi ai primi 9 mesi del 2010, la tamsulosina risulta al 23° posto per numero di DDD (8,9 DDD/1000 ab die) tra i farmaci a carico del SSN.

Come comportarsi

Qualora si manifesti ginecomastia in pazienti in trattamento con tamsulosina, è opportuno:

- segnalare la reazione avversa prestando particolare attenzione nel descrivere tutti i farmaci assunti o recentemente sospesi, così come la data d'inizio e fine terapia per ognuno di essi;
- in caso di terapia concomitante con dutasteride, sospendere per primo questo farmaco, il quale è noto per causare tale ADR, e successivamente, in caso di mancata risoluzione del quadro clinico, la tamsulosina;
- qualora la tamsulosina sia l'unico farmaco sospetto, sottoporre i pazienti a esami di laboratorio, quali l'indice di androgeni liberi, al fine di escludere un pre-esistente ipogonadismo.

Per saperne di più

Devalia HL, Layer GT. Current concepts in Gynaecomastia. *Surgeon* 2009; 7; 2: 114-19
DRUGDEX® System. Thomson Reuters (Healthcare). <http://www.thomsonhc.com>
(accesso del 2 maggio 2011).

Conclusioni

Il numero di schede prodotte dall'Emilia-Romagna per l'anno 2010 ha registrato un incremento del 7% circa. Naturalmente, l'incremento percentuale non è di per sé un indicatore di rilievo, perché va considerato rispetto al valore assoluto di partenza. Regioni con una attività di segnalazione spontanea tradizionalmente bassa, possono aver registrato incrementi percentuali elevati in conseguenza di idonei interventi, mentre l'incremento percentuale in regioni con un livello già più elevato di segnalazioni può essere più modesto rispetto alle prime. Tuttavia, regioni come la Lombardia o il Veneto, che già presentavano un numero elevato di segnalazioni nel 2009, hanno ottenuto un incremento percentuale cospicuo nel 2010 in virtù di significativi interventi di farmacovigilanza attiva. Pertanto, l'incremento registrato nella nostra regione richiede ulteriori miglioramenti.

L'aumento della percentuale di reazioni gravi (+6%) raggiunto ci ha permesso di avvicinarsi ad uno degli obiettivi fissati come riferimento dall'OMS per un sistema di farmacovigilanza efficiente, mentre la percentuale di medici segnalatori (con almeno una segnalazione nel 2010) evidenzia una partecipazione della categoria ancora troppo bassa (4%, vs 10% indicato dall'OMS).

Se da un lato i dati degli ultimi anni mettono in luce l'efficacia delle iniziative nazionali e regionali per incentivare la segnalazione spontanea, dall'altro sottolineano la necessità di un maggiore impegno per far sì che vi sia una diffusione capillare della cultura della farmacovigilanza come strumento essenziale per il monitoraggio costante della sicurezza dei farmaci. Proprio a tale scopo, il CRFV prosegue l'iniziativa "Pillole di Sicurezza", avviata nel maggio 2009, attraverso la produzione a cadenza trimestrale di un bollettino informativo sulla sicurezza dei farmaci prodotto sulla base delle più autorevoli fonti di farmacovigilanza nazionali e internazionali^{6, 7}.

⁶ <http://www.saluter.it/documentazione/materiale-informativo/schede-informative/pillole-di-sicurezza>

⁷ <http://www.crevif.it/home/farmacovigilanza/pillole-di-sicurezza/>

Link utili

CReVIF – Centro Regionale di Valutazioni e Informazione sui Farmaci: <http://www.crevif.it/>

Salut-ER – Il portale del servizio sanitario regionale della Regione Emilia Romagna:
http://www.saluter.it/wcm/saluter/sanitaer/ssr/assistenza_farmaceutica/farmacovigilanza.htm

AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco – La Farmacovigilanza
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/la-farmacovigilanza>

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza: www.GruppoGif.org

e-Farmacovigilanza.it: www.e-farmacovigilanza.it

Farmacovigilanza.net: www.farmacovigilanza.net

Farmacovigilanza.org: www.farmacovigilanza.org

EMA - The European Medicines Agency - Pharmacovigilance

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000190.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058002d89cb01ac058002d89c

FDA Drug Safety Newsletter:

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

Food and Drug Administration USA: www.fda.gov

NHS - Clinical Knowledge Summary – Safe practical clinical answer: <http://www.cks.nhs.uk/home>

Australian Prescriber and Adverse Drug Reaction Bulletin: www.australianprescriber.com

MHRA Drug safety update:

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/index.htm>

MedEffect Canada: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>

Uppsala Monitoring Centre (UMC) - (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring),
Svezia: www.who-umc.org