BfV Bergamasco

Regione Lombardia
ASL Bergamo

Azienda Ospedaliera Treviglio

Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII Bergamo

Azienda Ospedaliera Bolognini Seriate

BOLLETTINO DI FARMACOVIGILANZA DELLA RETE BERGAMASCA

Numero 3/2013

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

Farmacovigilanza in crescita,

ma MMG "pigri"!

Relazione del Ministro Lorenzin in

Parlamento.

"Farmacovigilanza in crescita" relazione del Ministro	pag	2
Vaccini sì o no?	pag	3
Convegno su Terapia Ormonale in menopausa	pag	7
La formazione in FV dei cittadini	pag	8
Case report : SJS da Allopurinolo	pag	10
Andamento delle ADRs nel territorio bergamasco	pag	12
Recenti Alert di farmacovigilanza	pag	15
Scheda ADR	pag	17

HABILITA OSPEDALE DI SARNICO
CLINICA CASTELLI
POLICLINICO SAN PIETRO
HUMANITAS GAVAZZENI
POLICLINICO SAN MARCO
Casa di Cura SANDONATO
FERB
OSPEDALE SANT'ISIDORO TRESCORE BALNEARIO

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

Farmacovigilanza in crescita, ma MMG"pigri"! Relazione del Ministro Lorenzin in Parlamento.

LA RELAZIONE AL PARLAMENTO SULLA FARMACOVIGILANZA - 10 SETTEMBRE 2013

Con un totale di 29.048 segnalazioni (479 per milione di abitanti), oltre 300 segnalazioni per milione di abitanti riferite ai casi italiani, nel 2012 la rete di Farmacovigilanza nazionale ha raggiunto e superato il "***gold standard***" individuato dall'Oms come sintomo d'efficienza del sistema. I dati sono in crescita nell'80% delle Regioni ma sono ancora solo 2 i territori - **Lombardia** e **Toscana** - a determinare il 55% delle segnalazioni, con oltre mille contatti per milione di abitanti. Decisamente in aumento anche il contributo offerto al sistema dai Medici Ospedalieri, prima fonte di segnalazione di ADRs ai farmaci (57%, + 38% rispetto al 2011), mentre resta carente la partecipazione dei Medici di Medicina Generale (MMG), arretra quella degli infermieri (-12%) ed esplode invece il coinvolgimento dei cittadini, con un aumento del 153% del numero di segnalazioni effettuate nel 2012. Il profilo aggiornato sull'attività del sistema di Farmacovigilanza nazionale è contenuto nella Relazione annuale dell'AIFA sulla vigilanza post marketing dei medicinali per uso umano inviata al Parlamento dal Ministro della Salute, Beatrice Lorenzin.

La crescita complessiva del 35% delle segnalazioni registrata nel 2012 - sottolinea la relazione - conferma un'aumentata sensibilità, soprattutto da parte degli operatori sanitari, verso la segnalazione spontanea, frutto almeno in parte degli specifici progetti in parte finanziati da fondi AIFA. Entrando nel dettaglio, però, se è vero che oltre l'80% delle Regioni ha registrato un aumento delle segnalazioni, va detto anche che a raggiungere e superare il "***gold standard***" dell'Oms sono state solo 8 su 21 (35%), mentre in quattro Regioni è stato registrato un calo rispetto al 2011: Molise (-78%), Lazio (-40%), Basilicata (-18%) e Liguria (-4%). La Regione con la percentuale di aumento più rilevante è la Puglia (+258%; da 368 nel 2011 a 1.317 nel 2012), mentre quella con il più alto valore percentuale di decremento è il Molise (-78%) che passa da 113 a 25 segnalazioni. Dati che confermano «la necessità di avviare processi di sensibilizzazione massivi soprattutto in alcune Regioni».

http://www.sanita.ilsole24ore.com/art/dal-governo/2013-09-10/farmacovigilanza-cres

Farmacovigilanza e vaccinazione antinfluenzale

Ai primi di novembre partirà la campagna per la vaccinazione antinfluenzale; la sorveglianza delle reazioni avverse a seguito di vaccinazione è parte integrante dei programmi vaccinali. Il medico, o qualunque altro operatore sanitario, che viene a conoscenza di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini deve notificarle al responsabile di Farmacovigilanza dell' ASL, compilando l'apposita scheda disponibile nell'ultima pagina del bollettino, sul sito web di AIFA e dell'ASL ed inviarla per Fax al numero 035 270035 o per mail: fv@asl.bergamo.it, lspoldi@asl.bergamo.it. Per tutti i farmaci, ancor più importante per i vaccini, devono essere segnalate tutte le sospette reazioni avverse, indicando, se disponibile, anche il numero di lotto e la data di scadenza. L'informazione viene inserita nel database nazionale, utilizzando un sistema informatizzato dedicato. Le segnalazioni vengono analizzate anche per valutare se gli eventi, comunque attesi, siano più frequenti di quanto ci si aspetta. Se l'analisi indica un potenziale problema, vengono condotti ulteriori approfondimenti ed informate le autorità nazionali ed internazionali interessate affinché possano prendere le decisioni appropriate per l'uso più sicuro del vaccino. Il 4 ottobre l'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA ha pubblicato il Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia nell'anno 2012, che sintetizza i dati relativi alle segnalazioni spontanee e le osservazioni da progetti di sorveglianza attiva. Il rapporto presenta i risultati complessivi e per tipologia di vaccino delle analisi effettuate sui dati registrati nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, include un approfondimento dei dati sulle vaccinazioni antiretrovirus e i risultati di 3 studi conclusi da poco.

http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/rapporto-sulla-sorveglianza-postmarketin

VACCINI SÌ O NO?

da www.quotidianosanita.it del 29 ottobre 2013

La questione da tempo divide cittadini ed esperti. La progressiva riduzione della diffusione di alcune malattie infettive prevenibili, infatti, ha reso sempre meno percepibili i rischi correlati a quelle stesse malattie. Facendo crescere, al contrario, le paure nei confronti delle possibili reazioni avverse da vaccini. Il risultato è che oggi sempre più persone rifiutano le vaccinazioni, sottovalutando, però, quanto sarebbe più grave per il bambino - o anche per l'adulto - contrarre il morbillo o un infezione da meningococco. Perché "le malattie infettive prevenibili da vaccino - mette in guardia l'Aifa - esistono ancora oggi". E se sono meno frequenti e fanno meno vittime, "è proprio grazie alle vaccinazioni". La dimostrazione che la bilancia che pesa benefici e rischi, in tema di vaccini, penda dalla parte dei benefici è contenuta anche nel rapporto post marketing sulle segnalazioni di reazione avversa da vaccino nell'anno 2012 recentemente pubblicato dall'Aifa, che sottolinea, a proposito, come tra il 1 ottobre 2010 e il 31 dicembre 2011 si siano registrati in Italia 5.568 casi di morbillo, nel 95,8% in soggetti non vaccinati o parzialmente vaccinati. Il risultato? "Nel 20,3% dei casi – spiega il Rapporto – sono state riportate complicazioni tra cui 135 polmoniti, 7 encefaliti, 1 caso di sindrome di Guillain Barré, e un decesso in un paziente immunodepresso".

Cosa è successo, invece, a chi si è vaccinato? Ecco la sintesi del Report AIFA 2012

Alla data del 31 marzo 2013 risultavano inserite in rete 2.638 segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini con insorgenza nel 2012 pari a circa il 10% del totale delle segnalazioni da reazione avversa (27.688), che comprendono quelle riferite ai farmaci, letteratura esclusa.
In pratica, le reazioni avverse da vaccini in Italia sono state 13,5 ogni 100.000 dosi somministrate. Tuttavia, sottolinea AIFA, tra le 2.638 segnalazioni vi sono 83 casi in cui è stato riportato il vaccino sospetto solo in termini di componenti, senza alcun riferimento al nome commerciale sfuggendo così alle analisi per classificazione del prodotto utilizzato.
Per questa ragione le analisi presentate nel rapporto si riferiscono a un totale di 2.555 segnalazioni, le quali, ad eccezione di sette casi gravi e di un caso in cui la gravità non è stata definita, riguardano reazioni non gravi.
Si segnala di più al Nord e tra i medici specialisti e ospedalieri.
A livello regionale a segnalare di più è la Provincia Autonoma di Bolzano, con un tasso di 35,1 segnalazioni per 100.000 dosi. Seguono la Provincia Autonoma di Trento (28,1), il Veneto (27,6) e la Valle D'Aosta (26,3). In fondo alla classifica la Liguria (1,2), la Calabria (3,4) e il Lazio (3,9). In generale il tasso di segnalazione è del 18,1 nelle Regioni del Nord, del 10,7 in quelle del Centro e dell' 8,4 al Sud.
La maggior parte delle segnalazioni, nel 2012, è arrivata dai medici specialisti (24,9%), seguiti dai medici ospedalieri (18,2), dai farmacisti (7,7), dai pediatri di libera scelta (7,6) e dai medici di medicina generale (7,4).

REAZIONI AVVERSE - Più esposti i bimbi e chi si sottopone a vaccini virali

Circa il 53% delle segnalazioni (1.806) ha riguardato i bambini fino a 11 anni, il 6% gli adolescenti (208), il 10% gli adulti (342) e il 6% i soggetti ultrasessantacinquenni (199). Oltre metà delle segnalazioni 2012 ha riguardato i vaccini virali.
Nel dettaglio, il tasso di segnalazione passa da 10,2 ogni 100.000 dosi per i vaccini virali a 25,5 per i vaccini batterici e a 46,6 per i vaccini batterici e virali in associazione. Tassi di segnalazione elevati si riscontrano anche per i vaccini rabici (106,1 per 100.000 dosi) e per i vaccini della diarrea da rotavirus (57,5), ma secondo l'Aifa, "nel primo caso il tasso risulta elevato anche in presenza di poche segnalazioni perché legato ad uno scarso uso del vaccino contro la rabbia".
La maggior frequenza di segnalazione tra i vaccini batterici riguarda i vaccini pneumococcici, seguiti

dai vaccini meningococcici e dai vaccini tetanici. Per quanto riguarda i vaccini virali la maggior parte delle segnalazioni riguarda i vaccini contro il morbillo, i vaccini antinfluenzali e i vaccini contro il papillomavirus.

REAZIONI AVVERSE NON GRAVI nell'86% dei casi

Circa l'86% delle segnalazioni di reazioni avverse insorte nel 2012 riportava reazioni non gravi, mentre le gravi hanno rappresentato circa il 13%. In 2.138 casi si 2.555, infatti, c'è stata la risoluzione completa o il miglioramento delle condizioni segnalate. La risoluzione con postumi è stata registrata in 33 segnalazioni (relativa a diversi vaccini e senza tuttavia specificare la tipologia di postumi), mentre il paziente non era ancora guarito al momento della segnalazioni in 89 casi e l'esito non era disponibile in 286 casi. Esito fatale per 9 persone, tre bambini e sei anziani. Il primo caso pediatrico si riferisce ad un bambino di 2 mesi e mezzo con storia di prematurità, dotto arterioso di piccole dimensioni, pervietà del forame ovale, con modesto shunt sin-dx, due giorni dopo la vaccinazione con esavalente e vaccino pneumococcico 13-valente ha presentato due episodi di vomito; il giorno successivo è stato portato in PS in stato di shock, ipossiemia e alterazioni dello stato di coscienza e nonostante le manovre rianimatorie è deceduto. Durante l'assistenza respiratoria, dal tubo tracheale, è stato aspirato abbondante materiale lattescente, esito presumibilmente di una inalazione di materiale alimentare che ha complicato un processo broncopneumonico in atto. L'autopsia non è stata eseguita, non è disponibile il nesso di causalità. Gli altri due casi pediatrici riguardano due bambini di un anno vaccinati contro morbillo, parotite e rosolia. Nel primo caso l'autopsia ha escluso un ruolo causale del vaccino nel decesso ascrivibile a un danno ischemico secondario ad infezione da enterovirus, quindi diverso dal virus del vaccino. Nel secondo caso il decesso è avvenuto a circa sette mesi di distanza dalla vaccinazione per un progressivo deterioramento delle condizioni neurologiche; il quadro clinico e gli accertamenti effettuati indicherebbero la sussistenza di una patologia cronica presente prima della vaccinazione. I sei casi osservati negli anziani si riferiscono a cinque uomini ed una donna, di età compresa tra 78 ed 87 anni, affetti da pluripatologie e sottoposti a vaccinazione antinfluenzale. Di seguito una sintesi di due categorie di vaccini tra i più comuni: quelli somministrati in età pediatrica e gli antinfluenzali.

VACCINAZIONI E REAZIONI AVVERSE IN ETÀ PEDIATRICA

Come accennato, la maggior parte delle segnalazioni (circa il 53%) ha riguardato i bambini fino a 11 anni. Le segnalazioni di reazioni insorte dopo somministrazione di esavalente nel 2012 sono state 699 con un reporting rate pari a 45 per 100.000 dosi vendute. Le reazioni gravi, incluso un caso a esito fatale, sono state 111 e nella maggior parte dei casi erano risolte (81%) o migliorate (7,2%) al momento della segnalazione. Il Rapporto evidenzia come, peraltro, nella maggior parte dei casi gravi segnalati, l'esavalente è stato somministrato contemporaneamente ad altri vaccini (in cinque casi con meningococco, in uno con il vaccino contro il rotavirus e in tutti gli altri con il vaccino contro lo pneumococco) e solo in 19 di queste segnalazioni risultava essere l'unico vaccino utilizzato. Le prime dieci reazioni segnalate in ordine di frequenza sono state piressia, iperpiressia, pianto, ipotonia, vomito, orticaria, eruzione cutanea, pallore, irrequietezza, diarrea. Le reazioni gravi più numerose riguardano la classe delle Patologie del sistema nervoso ed in particolare, considerando quelle riportate in almeno cinque casi, ipotonia, sonnolenza, convulsione febbrile, tremore, convulsione, perdita di conoscenza, iporesponsivo agli stimoli, episodio ipotonico-iporeattivo. Segnalazioni di reazioni avverse sono pervenute anche a seguito della somministrazioni di altri vaccini disponibili. Le segnalazioni da tetravalente sono state 286 di cui 181 dopo somministrazione dei vaccini di richiamo (booster) Polioinfanrix e Polioboostrix e 105 con Tetravac. Tra le 105 segnalazioni, di cui sei gravi, ricevute per il vaccino tetravalente Tetravac, l'80% si riferisce alla classe delle Patologie sistemiche e condizioni relative alla via

di somministrazione. Le reazioni segnalate con maggiore frequenza sono state: reazione in sede di vaccinazione, eritema, orticaria, edema in sede di vaccinazione. Per i vaccini usati per il richiamo (booster) indicati per i soggetti dai 16 mesi ai 13 anni di età (Polioinfanrix) e nei soggetti a partire dai quattro anni (Polioboostrix), le segnalazioni sono state rispettivamente 146 e 35; di cui rispettivamente 14 e 2 sono state gravi. Per il Polioinfanrix, nel 2012 si è notato un aumento delle segnalazioni gravi: 4,8% del 2010, 1,6% nel 2011 e 9,6% nel 2012. Nel 2012 le segnalazioni di sospette reazioni avverse al vaccino anti pneumococco 13-valente sono state 596 di cui il 15,5% gravi, incluso un caso ad esito fatale. Circa 89% delle reazioni gravi risultava risolta o in miglioramento al momento della segnalazione. La distribuzione per classe sistemico organiche coinvolte con maggiore frequenza ricalca quella delle reazioni osservata per l'esavalente con cui è ormai spesso co-somministrato. Le reazioni segnalate con maggiore frequenza sono state piressia ed iperpiressia, pianto, orticaria e ipotonia. Altre reazioni di interesse seppur riportate con minore frequenza sono state le convulsioni (1 convulsione clonica, 8 convulsioni, 11 convulsioni febbrili, 1 crisi convulsiva semplice parziale) e gli episodi di iporesponsività (6 casi descritti come iporesponsivo agli stimoli, 2 casi di risposta lenta agli stimoli, 7 episodi ipotonia e iporeattività e 6 casi di perdita di coscienza). Nel 2012 le segnalazioni di reazione avversa dopo vaccinazione contro il meningococco sono state 207 di cui 43 gravi (20,8%) e tra queste in 8 casi il vaccino contro il meningococco era l'unico vaccino somministrato. La maggior parte delle segnalazioni (163 di cui 36 gravi) è relativa al vaccino Menjugate (tasso di segnalazione 31 per 100.000 dosi), 16 si riferiscono relative al Menveo (59 per 100.000 dosi), 9 al Mencevax (41 per 100.000 dosi), 13 fanno riferimento ad altri prodotti e 6 non riportano il nome commerciale. La maggior parte delle reazioni gravi risultava risolta o migliorata al momento della segnalazione. Le principali classi sistemico organiche coinvolte sono state: Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (51,5%), Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (33,7%), Patologie del sistema nervoso (27%). Gli eventi avversi più segnalati sono stati: piressia (46 segnalazioni), cefalea (13 di cui 4 gravi), convulsioni febbrili (7 di cui 4 gravi), orticaria, eruzione cutanea e iperpiressia. Nel 2012, le segnalazioni riguardanti vaccinazione HPV sono state 293 di cui 118 di Gardasil, 170 di Cervarix e 5 sono state inserite per principio attivo. Il decremento osservato per il Cervarix potrebbe essere dovuto alla conclusione del progetto di sorveglianza attiva che si è svolto in alcune Regioni nel periodo 2009-2011. La percentuale di reazioni avverse gravi è simile per i due vaccini, a differenza dello scorso anno in cui si era osservato per il Gardasil una maggiore proporzione di reazioni avverse gravi (13,2% vs 1,2%); anche nel caso dei vaccini HPV la maggior parte delle reazioni gravi risultava risolta o migliorata all'atto della segnalazione. La maggior parte delle reazioni osservate dopo somministrazione di vaccini HPV afferisce alle Patologie sistemiche e condizioni relative alla via di somministrazione e Patologie del sistema nervoso. Le reazioni riportate con maggiore frequenza per il Gardasil sono state cefalea, piressia, astenia, orticaria, mentre le prime quattro reazioni segnalate dopo somministrazione di Cervarix sono state dolore in sede di vaccinazione, cefalea, piressia, reazione in sede di vaccinazione. Le segnalazioni ricevute nel 2012 per le vaccinazioni contro morbillo, parotite, rosolia e varicella riguardano essenzialmente i vaccini trivalenti MPR Priorix e M-M-R-VaxPro da soli o in co-somministrazione con i due vaccini contro la varicella Varivax e Varilrix, e il tetravalente MPRV Priorix Tetra, che il Rapporto, in assenza di dati di esposizione, rapporta al numero di dosi vendute e considera complessivamente, indipendentemente dall'età, considerato che il Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita prevede che vengano vaccinati anche alcuni gruppi di soggetti adulti. Detto questo, il tasso di segnalazioni più alto è stato per il Priorix Tetra, con 109 per 100.000 dosi. Sia per il MPR Priorix che per il M-M-R-VaxPro è stato di 31 per 100.000 dosi, mentre il Varivax ha registrato 34 segnalazioni per 100.000 dosi e il Varilrix 30.

VACCINI ANTINFLUENZALI CAMPAGNA 2012/2013

Il numero di segnalazioni riguardanti i vaccini antinfluenzali dal 01/10/2012 al 31/03/2013 è stato di 285 (rispetto a 226 nella stagione 2011-2012). La popolazione maggiormente interessata è stata quella di età superiore ai 65 anni. Le reazioni gravi sono state il 16,8% del totale, tra le quali sono stati segnalati 7 decessi, rispetto ai 3 della stagione precedente, in pazienti con età compresa tra 79 ed 89 anni, quasi tutti con patologie concomitanti. In 4 di questi 7 decessi è comparsa la febbre il giorno stesso della vaccinazione.

Gli eventi avversi più comuni sono stati piressia (17,5%), iperpiressia (6%) cefalea (7%), mialgia (7% nel 2012, contro il 3,6% nel 2010 e il 3,1% nel 2011), eritema (6,7%), astenia (6,3% nel 2012 contro il 5,5% nel 2010 e il 3,5% nel 2011) dermatite (6%), artralgia (4,6%).

Regione Lombardia
ASL Bergamo

CONVEGNO T.O.

Con Me
Conoscere la Menopausa

L'utilizzo della terapia ormonale alla luce della conferenza di consenso: quale informazione per la donna?

2 edizioni: c/o ASL BG via Gallicciolli 4 – BERGAMO Sala Lombardia

- ✓ **Prima edizione Ore 13.30 – 18.30 Giovedì 28 Novembre 2013**
- ✓ **Seconda edizione Ore 13.30 – 18.30 Giovedì 12 Dicembre 2013**

Programma:

13.30 **Introduzione**
G. Barbaglio Medico – Direttore Sanitario – ASL di Bergamo

14.00 **Presentazione del progetto e obiettivi del corso: cosa abbiamo fatto?**
R. Piccinelli Farmacista – Responsabile USS di Farmacoeconomia – Servizio Farmaceutico Territoriale – ASL di Bergamo

15.00 **Menopausa e terapia ormonale: prove di efficacia**
R. Marabini Medico Ginecologo – USC Ostetricia e Ginecologia - AO Papa Giovanni XXIII Bergamo

16.00 **Offerta attiva delle raccomandazioni: modalità operative sul territorio**
L. Colombi Ostetrica – Consultorio Familiare di Grumello del Monte – ASL di Bergamo

17.00 **Analisi temporale dei dati di consumo dei farmaci TO nella popolazione femminile in età 45-60 anni**
L. Gandolfi Farmacista – USS di Farmacoeconomia - Servizio Farmaceutico Territoriale – ASL di Bergamo

17.45 **Il ruolo della Farmacovigilanza nella prescrizione dei farmaci**
A. Nisic Farmacista – USS di Assistenza Farmaceutica – Servizio Farmaceutico Territoriale – ASL di Bergamo

18.30 Chiusura dei lavori

L'evento è rivolto a Medici, Ostetriche, Farmacisti, Psicologi, Infermieri. **La partecipazione è gratuita. Le schede di** iscrizione **dovranno pervenire, debitamente compilate, entro il** 23 novembre 2013 **per entrambe le edizioni.** I crediti formativi sono 3,75. Gli attestati con crediti verranno inviati solo dopo aver concluso la procedura di accreditamento.

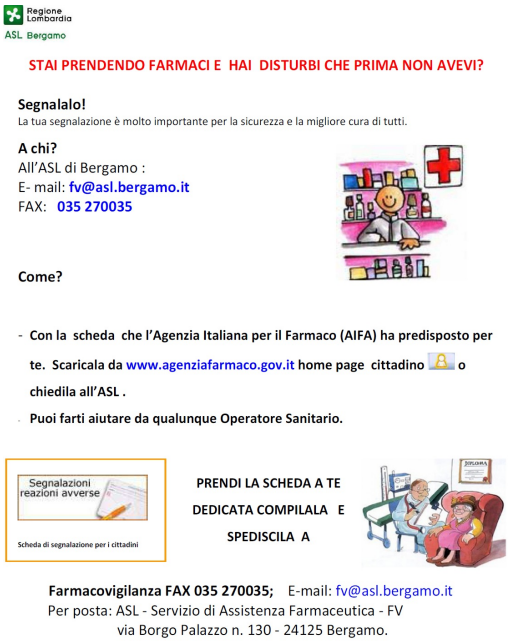
Partecipanti esterni - compilando il modulo on line:XXXXXxxx
Partecipanti intern - compilando il modulo MFA

RESPONSABILE SCIENTIFICO: GAMBERA MARCO
SEGRETERIA TECNICA : GANDOLFI LUCIANA TEL. 035.385.364 MAIL: lgandolfi@asl.bergamo.it
SEGRETERIA ORGANIZZATIVA: SERVIZIO FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO TEL. 035.385.247 formazione@asl.bergamo.it

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
SNLG ISS
Partecipasalute
MARIO NEGRI ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE
ZADIG

COME COINVOLGERE I CITTADINI NELLA FARMACOVIGILANZA

Laura Spoldi



Chi meglio dell'interessato può riferire se un farmaco è ben tollerato? La nuova normativa di FV luglio 2012 indica chiaramente il cittadino tra i possibili segnalatori e, in effetti, proprio l'interessato, è il soggetto più attento e più disponibile, anche in termini di tempo, per segnalare le sospette reazione avverse da farmaco. AIFA ha predisposto una scheda ADR semplificata per il cittadino, scaricabile anche da internet:http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/scheda_aifa_cittadino_16.07.2012.doc

E' dunque necessario "informare" e "formare" i cittadini, anche quelli privi di conoscenze salutistiche /sanitarie. C'è una diffusa e grandissima ignoranza in tema di Farmacovigilanza (FV), perché é credenza comune che un medicinale curi sempre in piena sicurezza per il paziente, cosa non vera.

Stiamo intervenendo nei confronti dei cittadini:

- con articoli semplici, da pubblicare su giornali locali
- con programmi dedicati alla FV su radio locali

con interventi di supporto nelle strutture sanitarie convenzionate e non (ambulatori medici, farmacie, parafarmacie, ambulatori di ASL, ambulatori specialistici ecc.).

I MMG e i PLS della provincia di Bergamo hanno già dato il loro sostegno ad esporre nelle sale d'attesa dei loro ambulatori un poster formato A3, di contenuto simile a quello sopra riportato, e a rendere disponibile la scheda di segnalazione ADR ai pazienti durante l'attesa per la visita.

Anticipo il messaggio, prossimo ad essere pubblicato sul quotidiano locale. Trattasi della vignetta illustrata in alto a sinistra della pagina e del suo commento, di seguito riportato.

Sono graditi suggerimenti e pareri migliorativi, di cui farò tesoro, purché arrivino in tempo utile.

"STAI PRENDENDO FARMACI E HAI DISTURBI CHE PRIMA NON AVEVI?"

E' noto che il 5% dei ricoveri ospedalieri è dovuto agli effetti nocivi delle terapie farmacologiche a domicilio. E' anche noto che molte terapie croniche vengono interrotte spontaneamente dagli assistiti, determinando sia discontinuità terapeutica sia spreco di denaro pubblico. Spesso, il motivo di interruzione è la sua scarsa tollerabilità, ma quasi sempre viene persa questa informazione, perché gli effetti indesiderati non vengono segnalati. Anche l'inefficacia di un trattamento farmacologico è una reazione avversa, in quanto espone il cittadino al peggioramento della malattia non curata, con spreco di denaro e complicazioni famigliari/sociali. Molte persone dichiarano, a voce, che i medicinali equivalenti non sono attivi come gli originali di marca, eppure, l'ASL di Bergamo non ha mai ricevuto segnalazioni di inefficacia. Se gli effetti indesiderati della terapia venissero evidenziati, le Autorità Sanitarie preposte potrebbero approfondire i segnali con studi appropriati, perfezionare il profilo di sicurezza del medicinale e dare indicazioni per usarlo nei modi e nei tempi ottimali: ne guadagnerebbero sia la salute dei pazienti sia le casse del Servizio Sanitario Nazionale. La segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse si è rivelata il metodo più efficace per conoscere la tollerabilità del farmaco nella pratica clinica. Infatti, solo quando il farmaco è utilizzato su ampie fasce di popolazione viene superato il limite degli studi clinici pre-marketing, condotti su numeri relativamente piccoli di individui, non rappresentativi delle reali condizioni d'impiego del farmaco. Negli ultimi anni, l'attenzione per la FV ha dato ottimi risultati a livello ospedaliero, grazie all'impegno di Farmacisti , Specialisti e Infermieri ivi operanti. Sul territorio la segnalazione spontanea è largamente sottovalutata e perciò insufficiente a dare i risultati attesi. Dal mese di luglio 2012 la Legge europea ha esteso la possibilità di segnalare le sospette reazioni avverse ad ogni singolo cittadino.

L'ASL ha dunque il compito di informare i cittadini e promuovere iniziative di formazione.

COS'E' UNA REAZIONE AVVERSA A FARMACO

Una reazione avversa ad un medicinale è un "effetto nocivo e non voluto conseguente al suo utilizzo:

- ✓ conforme alle sue indicazioni cliniche
- ✓ agli errori terapeutici
- ✓ agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'AIC, inclusi
  - sovradosaggio
  - uso improprio
  - abuso / misuso
  - esposizione per motivi professionali
  - mancata efficacia

LO SAPETE RICONOSCERE ?

Dall'autunno 2013 sulla scatola di certi medicinali comparirà questo triangolo, ad indicare che trattasi di un "sorvegliato speciale" per possibili reazioni avverse. Attualmente sono 105 i medicinali che avranno questo simbolo sulla loro scatola, ma l'elenco sarà periodicamente aggiornato (http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/medicinali-sottoposti-monitoraggio-addizionale)

Le categorie dei medicinali oggetto di particolare controllo sono:

- Farmaci autorizzati dopo l'1 gennaio 2011 che contengono nuovi principi attivi
- Farmaci biologici per cui c'è una limitata esperienza dopo la messa in commercio
- Farmaci con approvazione condizionata o approvati in circostanze eccezionali
- Farmaci per cui l'azienda autorizzata all'immissione in commercio deve effettuare studi di sicurezza post-autorizzazione

COME SEGNALARE UNA SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A FARMACO E A CHI

L'Agenzia Italiana del Farmaco ha predisposto 2 schede di segnalazione:

- Una, semplificata, per il cittadino,
- Un'altra, più articolata, per l'operatore sanitario (Medico, Farmacista, Infermiere…qualunque operatore che venga a conoscenza di una sospetta reazione avversa a farmaco).

La scheda esaurientemente compilata e firmata deve essere inviata all'ASL di Bergamo: FAX 035 270035 , mail: fv@asl.bergamo.it. Dr.ssa Laura Spoldi

Case Report

SCOLARI CINZIA

Il caso clinico si riferisce ad un uomo di 71 anni affetto da cardiopatia ipertensiva fibrillante con pregresso scompenso cardiaco congestizio, ipertrofia prostatica benigna, con anamnesi remota di ernioplastica inguinale sinistra e intervento di sostituzione dei seni di Valsalva. Il paziente è in trattamento domiciliare con: amlodipina 10mg, ramipril 10mg 2/die, metoprololo 100mg, canrenone 50mg, potassio cloruro 600mg 3/die, furosemide 25mg 3/die e warfarin secondo INR. Per recente riscontro di iperuricemia da circa 15gg ha iniziato terapia con allopurinolo 300mg con successiva comparsa di eritema diffuso a tutto il corpo associato a lieve faringodinia per la quale il medico curante ha prescritto amoxicillina/clavulanato 1g 3/die senza miglioramento della sintomatologia. Visto il progressivo peggioramento dell'eritema, il paziente si reca presso il nostro Pronto Soccorso. L'esame obiettivo evidenzia rush cutaneo molto acceso al volto, al tronco e agli arti, con interessamento del cavo orale e iniziale iperemia congiuntivale bilaterale. In pronto soccorso viene impostata terapia corticosteroidea con Urbason 40mg e Flebocortid 1g; la consulenza otorinolaringoiatrica non evidenzia edemi della mucosa faringo-laringea, ma la presenza di secrezioni catarrali a livello nasale e del cavo orale, mentre vista la stabilità dei parametri vitali, il rianimatore, chiamato in consulenza, non ritiene che il paziente necessiti di terapia intensiva.

Si dispone il ricovero presso il reparto di Medicina per gli accertamenti e le cure del caso.

Secondo parere allergologico, in considerazione delle aree di distacco bolloso al dorso e di interessamento del cavo orale, della regione peripalpebrale e genitale, è stata posta diagnosi clinica di Sindrome di Stevens-Johnson (SJS). Come da protocollo, viene contattato il centro grandi ustionati Ospedale Niguarda Cà Granda di Milano, quale setting clinico ottimale per la gestione di pazienti con SJS, ma, al momento, non accetta il trasferimento del paziente per mancanza di posti letto.

Si attivano il protocollo GISED e i canali della farmacovigilanza. La SJS è una grave reazione avversa a farmaci ad esordio acuto, caratterizzata da eritema, lesioni bollose con aree di distacco dermo-epidermico e frequente interessamento delle mucose. Le macule sono irregolari, a volte con aspetto di lesioni a bersaglio atipiche, piatte e sormontate da bolle. La reazione compare generalmente entro 2-4 settimane dall'inizio della terapia ed è possibile un'evoluzione verso la sindrome di Lyell (TEN). Quando il distacco dermo-epidermico è inferiore al 10% si parla si SJS mentre se è uguale o superiore al 30% si parla di TEN. Nel caso del paziente in esame il distaccamento è stato < del 10%, con aree di scollamento a livello del cavo orale, scrotale e al dorso, per cui la diagnosi finale è stata SJS. In reparto il paziente è stato trattato con terapia corticosteroidea, terapia infusiva per supporto emodinamico ed è stata impostata profilassi antibiotica con piperacillina + tazobactam con progressivo beneficio clinico. Nel corso della degenza il paziente è stato periodicamente sottoposto a visite specialistiche (Allergologica, Dermatologica, Urologica ed Oculistica) e a diverse indagini microbiologiche (HBV, HCV, ANA, ENA..). La sierologia per immunità e per patologia infettiva è risultata negativa.

E' stato inoltre valutato il rischio d'insorgenza di lesioni da decubito utilizzando la scala di Braden (punteggio 14 = rischio moderato), per tale motivo si suggerisce trasferimento del paziente in letto con materasso antidecubito e si imposta medicazione con garze grasse nelle regioni scollate e in sede genitale, vaselina in sede labiale e instillazioni oculari di fisiologica. Sin dall'inizio si è pensato che la causa della reazione potesse essere imputabile a due farmaci: allopurinolo e amoxicillina/clavulanato. Il rischio di sviluppare SJS a seguito di un trattamento farmacologico varia a seconda del farmaco considerato, da 0,2 a 4,5 casi per milione di utilizzatori/settimana. Nel nostro caso, entrambi i farmaci sospetti rientrano fra quelli maggiormente associati a queste sindromi, in particolare, come mostra la tabella I, l'allopurinolo rientra nella categoria di *"farmaci ad alto rischio".*

ALTO RISCHIO	ALTRI FARMACI
Sulfamidici	Paracetamolo
Oxicams	Cefalosporine
Allopurinolo	Chinolonici
Lamotrigina	Metotrexate
Carbamazepina	**Penicilline**

ALTO RISCHIO	ALTRI FARMACI
Fenobarbitale	FANS
Fenitoina	
Nevirapina	

Tab I: Farmaci o loro classi maggiormente associati a SJS e TEN

Il meccanismo patogenetico della SJS non è ad oggi del tutto conosciuto; sicuramente diversi fattori vi contribuiscono, fra questi, una reazione immunologica cellulo-mediata, un'alterata funzione immunitaria, nonché una suscettibilità genetica.

Dati di letteratura dimostrano che esiste una correlazione tra suscettibilità genetica e rischio d'insorgenza di gravi reazioni cutanee farmaco indotte, quali la SJS. In particolare è stato evidenziato che la presenza nel genotipo dell'antigene leucocitario umano (HLA) allele-B*5801 ha una forte associazione con ipersensibilità allopurinolo-indotta specialmente in alcune popolazioni etniche (sud est Asiatici, Giapponesi, Europei). Si ipotizza che una specifica molecola HLA-B può presentare il farmaco e i suoi metaboliti alle cellule CD8 e il risultato può essere l'espansione clonale dei linfociti citotossici CD8 e l'induzione di risposte citotossiche che inducono l'apoptosi dei cheratinociti. Questo processo avviene mediante una proteasi di tipo serinico Granzyme B (GrB) che in presenza di perforina (Pf), induce l'apoptosi nelle cellule bersaglio. Queste vie apoptotiche non sembrano però essere specifiche della SJS e della TEN poiché risultano essere attivate anche in condizioni non-apoptotiche indotte da farmaco, quali l'esantema maculo papulare. Interessante è la scoperta di *Chung et all.* che in uno studio preliminare pubblicato su Nature Medicine, hanno segnalato il possibile ruolo di una piccola molecola nella patogenesi della SJS. Si tratta della **granulisina**, una proteina citolitica rilasciata dalle cellule CD8, che risulta presente nelle lesioni bollose dei pazienti con SJS. Si è inoltre scoperto che i livelli di granulisina presenti nel siero dei soggetti con SJS aumentano notevolmente nei giorni immediatamente precedenti l'insorgenza della sindrome mentre non si modificano nei pazienti con reazioni cutanee non da SJS. Se i dati di questi studi fossero confermati la granulisina potrebbe rappresentare un nuovo marcatore per la diagnosi precoce di SJS.Nonostante l'emergere di una forte predisposizione genetica a severe reazioni avverse a farmaco, allo stato attuale, non esistono raccomandazioni per lo screening genetico prima di una terapia con allopurinolo anche per la mancata disponibilità di metodi rapidi per l'identificazione di HLA-B*5801. L'incidenza della SJS è attualmente stimata in 1 o 2 unità per milione di abitanti per anno e, come già detto in precedenza, il rischio di sviluppare la sindrome, in seguito ad un trattamento farmacologico, varia da farmaco a farmaco. Dall'analisi dei dati riportati nella Banca dati di Farmacovigilanza è emerso che nell'anno 2012 sono stati segnalati 25 casi di SJS, mentre nel 2013 (da gennnaio a luglio) sono già presenti 21 casi. Dai dati emerge che il principio attivo maggiormente coinvolto nello sviluppo si tale sindrome è l'allopurinolo. (Tabella Elenco dei principi attivi responsabili di SJS Gennaio-Luglio 2013 -Rete Nazionale di FV). La SJS rappresenta una grave reazione avversa a farmaci la cui prognosi dipende dall'entità del distacco epidermico. Nel nostro caso clinico, grazie alla precoce diagnosi, all'impostazione di un' ottimale terapia per il trattamento delle lesioni e alla collaborazione del team di specialisti (allergologo, urologo, oculista, dermatologo e internista) con lo staff degli internisti della Medicina, il paziente è progressivamente migliorato. Dopo circa 25 giorni di ospedalizzazione, l'8 Agosto 2013 il paziente è stato dimesso.

PA sospetti	Decessi	Gravi	Non Gravi	Tot
ALLOPURINOLO	**1**	**6**	**0**	**7**
NIMESULIDE	0	2	0	2
AMPICILLINA/SULBACTAM	1	0	0	1
AZITROMICINA	0	2	0	2
BETAMETASONE	0	1	0	1
CLOFARABINA	1	0	0	1
ETORICOXIB	0	1	0	1
IMIPENEM	0	1	0	1
KETOPROFENE	0	1	0	1
VANCOMICINA	0	1	0	1
LEFLUNOMIDE	0	1	0	1
LOMEFLOXACINA	0	1	0	1
PARACETAMOLO	0	1	0	1
PIROXICAM	0	1	0	1
PROCARBAZINA	1	0	0	1
SORAFENIB	0	0	1	1
SULTAMICILLINA	2	0	0	2
TAPENTADOLO	0	1	0	1
TRIMETOPRIM/SULFAM.	0	1	0	1
AMOXI/CLAVULANATO	**0**	**1**	**0**	**1**
ACIDO ACETILSALICILICO	0	1	0	1
LANSOPRAZOLO	0	1	0	1
TOTALE	3	17	1	21

Bibliografia

Allopurinol Hypersensivity: A Systematic Review of All Published Cases, Sheena N. Ramasamy, et all. *Day, 1950 – 2012, Drug Safety, July 2013*

Stevens-Johnson syndrome: pathogenesis, diagnosis, snd management *Hazin, Ibrahimi et all. Ann Med 2008*

Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in SJS ad TEN. Chung, Hung et all. *Nat Med 2008;*

Allopurinol and the risk of SJS and TEN. Halevy Ghislain et all. *J R Coll Physicians Edinb 2009;*

www.farmacovigilanza.org

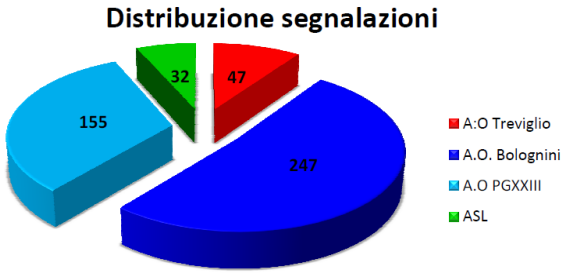
www.centrostudigised.it

www.micromedex.com

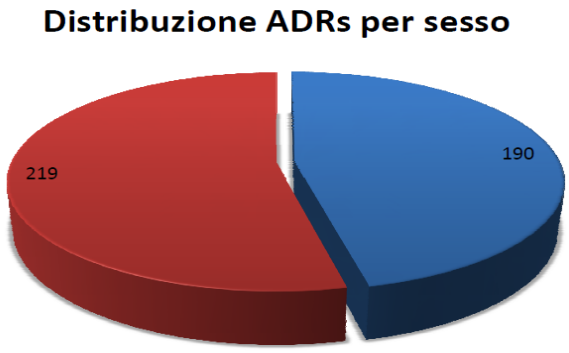
Sospette ADRs segnalate nel territorio bergamasco nel 2° trimestre 2013

L.Spoldi, A.Nisic, M.Dimatteo, M.Lorini e A.Strippoli

Numero di segnalazioni.



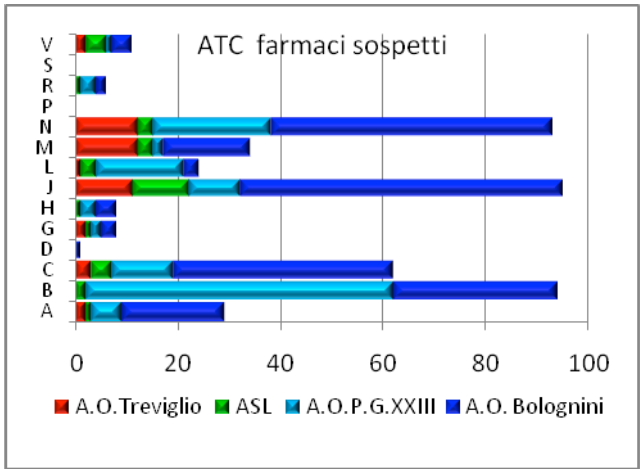
Durante il secondo trimestre 2013 sono state inserite nella rete nazionale di farmacovigilanza da parte delle 3 A.O. pubbliche + ASL del territorio bergamasco 481 segnalazioni di sospette ADRs. Il grafico sottostante illustra la distribuzione delle segnalazioni per Azienda Sanitaria.



Analisi dei principi attivi.

Poiché più farmaci possono essere i sospetti responsabili di ogni presunta ADRs , il numero dei principi attivi coinvolti è superiore al numero delle ADRs segnate.

F M

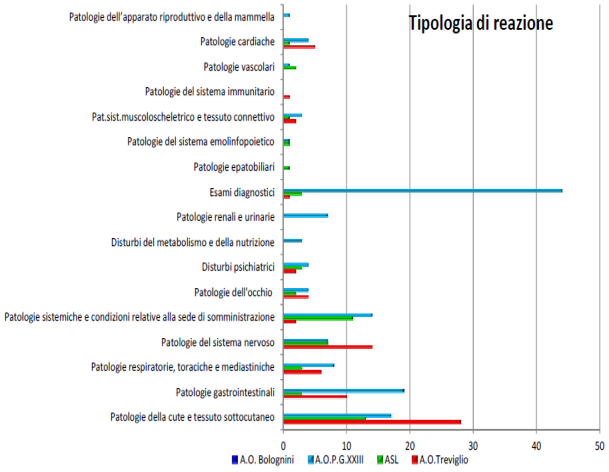


In base alla classificazione ATC si può osservare:

	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V
A.O.Treviglio	2	0	3		2	0	11	1	12	12	0	0	0	2
ASL	1	2	4		1	1	11	3	3	3		1		4
A.O.P.G.XXIII	6	60	12		2	3	10	17	2	23	0	3	0	1
A.O. Bolognini	20	32	43	1	3	4	63	3	17	55		2		4

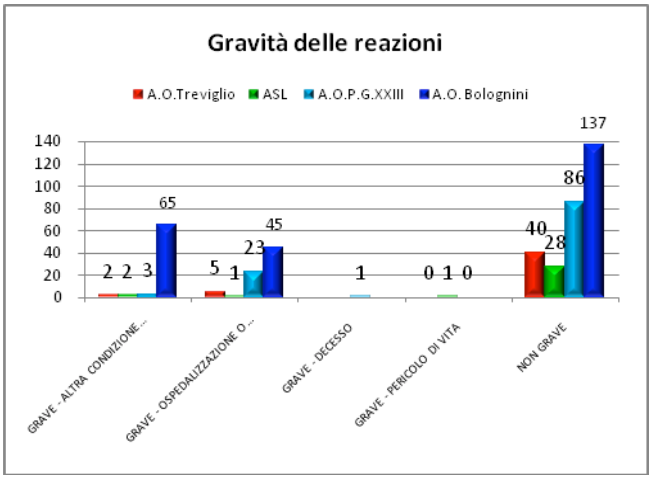
Analisi per tipologia di reazione

Il grafico sottostante illustra la tipologia delle reazioni registrate dai sanitari e suddivise per SOC (Classificazione Organo Sistemica).

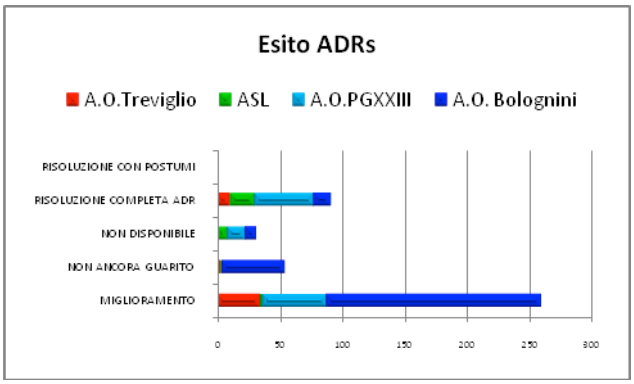


Analisi della gravità delle reazioni.

Nel grafico vengono riportate le ADRs segnalate distribuite in funzione della loro gravità e tipologia.



Analisi degli esiti degli eventi.



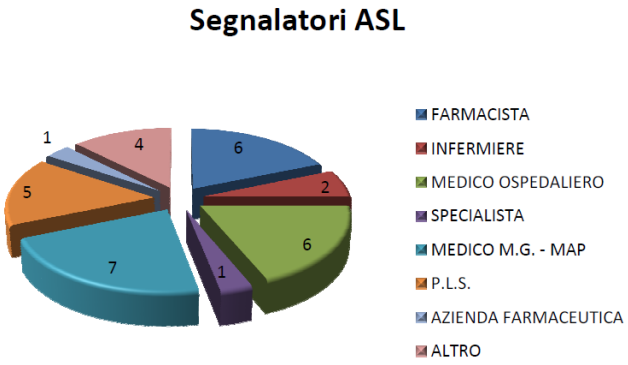
Nella tabella sottostante viene indicata l'esito delle ADRs suddivisa per Azienda sanitaria pubblica.

	MIGLIORAMENTO	NON ANCORA GUARITO	NON DISPONIBILE	RISOLUZIONE COMPLETA ADR	RISOLUZIONE CON POSTUMI
A.O.Treviglio	34	3		10	
ASL	2	1	8	20	1
A.O.PGXXIII	51		15	47	1
A.O. Bolognini	172	51	9	15	0

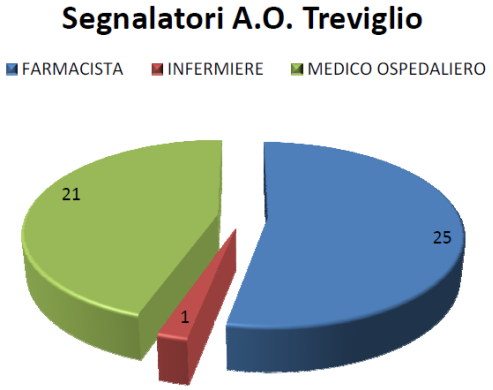
Analisi dei segnalatori.

Sotto e nella colonna a fianco viene riportata, per ogni Azienda Sanitaria, la fonte della segnalazione. Nel leggere questi dati bisogna tener conto del tipo di operatori sanitari che opera in ogni struttura e la tipologia di pazienti assistiti.

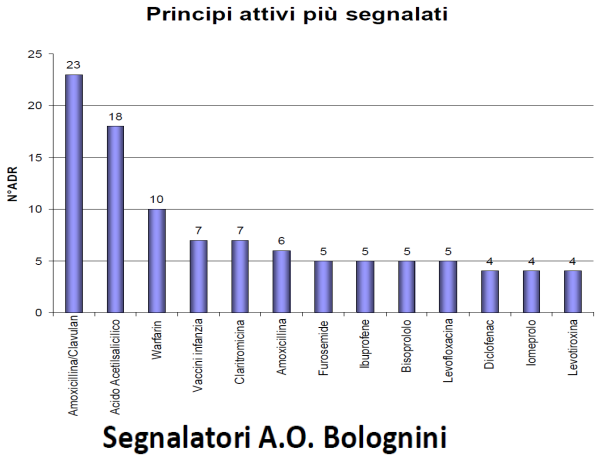
In Regione Lombardia, l'ASL raccoglie le segnalazioni provenienti dai cittadini al loro domicilio e dagli operatori sanitari operanti sul territorio: MMG, PdF, Specialisti , Farmacisti, dagli operatori delle RSA, RSD, Cliniche private accreditate e non. Per questo motivo, i segnalatori dell'ASL sono il gruppo più eterogeneo. 16 reazioni sono state inviate all'U.O. di farmacologia H. Sacco di Milano, poiché arruolate per il progetto ViGer (farmacovigilanza in Geriatria).



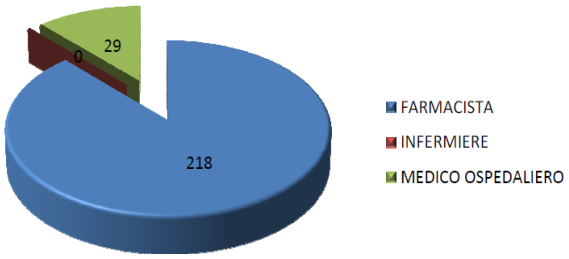
- ***A.O. Treviglio***



- ***A.O. Bolognini***



Segnalatori A.O. Bolognini

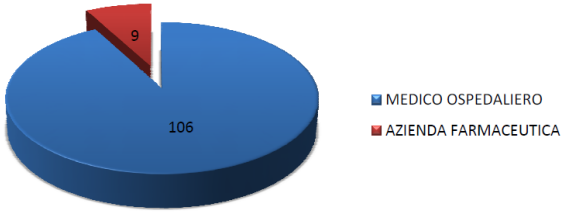


- ***A.O. Papa Giovanni XXIII***

Di queste segnalazioni secondo il centro di FV:
16 sono possibili + 12 probabili (di cui 1 riguardava il decesso in corso di somministrazione di Erbitux)
Le Reazioni Avverse sono il risultato di:
abuso = 2
off-label =3
overdose = 1
errore terapeutico= 1
Delle schede di segnalazione pervenute, 9 casi hanno riguardato ADR occorse in pazienti inseriti in studi osservazionali in corso presso questa azienda, ossia studi clinici nei quali i farmaci sono utilizzati secondo sia la pratica clinica che l'autorizzazione all'immissione in commercio. Tali segnalazioni sono state inoltrate al responsabile di farmacovigilanza direttamente dal promotore dello studio.
Tre segnalazioni hanno invece riguardato reazioni avverse che si sono manifestate in pazienti inseriti in un programma di "uso compassionevole" ovvero malati che utilizzavano il medicinale non ancora autorizzato in Italia (Enzalutamid e e Pertuzumab), al di fuori di una sperimentazione clinica così come previsto dal D.M. 08.05.2003.

Tra le reazioni gravi, è presente anche un decesso, dovuto ad arresto cardiaco, occorso ad un paziente a cui si stava infondendo per via endovenosa Cetuximab (Erbitux). Tale reazione, benchè rara, è prevista nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.
Infine, una segnalazione ha riguardato un errore terapeutico che si è avuto a seguito della somministrazione ad un neonato di paracodina anziche' Pediacolin (integratore dietetico di vitamine B1, B5, e B6, con finocchio, melissa, camomilla, anice e menta) così come prescritto dal curante.

Segnalatori A.O PGXXIII



Recenti Alert di Farmacovigilanza

Metanalisi: rischio di grave fibrillazione atriale e stroke associato ai bifosfonati

RISK OF SERIOUS ATRIAL FIBRILLATION AND STROKE WITH USE OF BISPHOSPHONATE: EVIDENCE FROM A META-ANALYSIS

Sharma A, Chatterjee S, Arbab-Zadeh A, et al. - Chest 2013; 144:1311-1322

Alcuni studi clinici hanno indicato un'associazione tra l'uso di bifosfonati e l'insorgenza di fibrillazione atriale, stroke e morte cardiovascolare; i dati presenti in lettertura sono contrastanti. L'obiettivo della metanalisi di Sharma A. è di valutare il rischio di fibrillazione atriale grave (eventi che hanno richiesto ricovero ospedaliero), ictus e morte cardiovascolare associato all'uso di bifosfonati, attraverso una revisione sistematica della letteratura. Gli autori hanno condotto una ricerca bibliografica in PubMed, CENTRAL e EMBASE per studi osservazionali e studi randomizzati e controllati (RCT) sull'uso di bifosfonati dal 1966 ad aprile 2012, che riportassero nel follow-up i pazienti che avevano sviluppato grave fibrillazione atriale, stroke e morte cardiovascolare. La metanalisi condotta su trials e studi osservazionali ha evidenziato un aumento significativo del rischio di fibrillazione atriale associato ai bifosfonati, ma non un aumentato rischio di ictus o di morte per cause cardiovascolari.

Sono necessari ulteriori studi prospettici per indagare e valutare approfonditamente questa associazione.

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23722644

La cefalea come sintomo della sindrome serotoninergica da farmaci CASE SERIES

HEADACHE AS A PRESENTING FEATURE IN PATIENTS WITH SEROTONIN SYNDROME: A CASE SERIES

Prakash S, Belani P, Trivedi A - Cephalalgia

La sindrome serotoninergica (SS) è una condizione farmaco-indotta che presenta varie caratteristiche cliniche determinate da un eccesso del tono serotoninergico centrale che può essere potenzialmente fatale. In questo articolo vengono descritti quattro pazienti con cefalea acuta (da quattro giorni a tre settimane) che stavano assumendo farmaci serotoninergici. Tutti e quattro i pazienti soddisfacevano i criteri diagnostici per la tossicità da serotonina (Hunter Serotonin Toxicity Criteria). Inoltre, due pazienti soddisfacevano i criteri di Sternbach per la SS. La sospensione dei farmaci serotoninergici e la somministrazione di ciproeptadina ha migliorato i sintomi in tutti i pazienti in 3-7 giorni. Una revisione della letteratura suggerisce che esistono alcune sovrapposizioni nella fisiopatologia tra SS e cefalee, tra cui il mal di testa da uso eccessivo di farmaci. I farmaci risultati efficaci nella SS (ciproeptadina, clorpromazina, olanzapina, ecc.) sono noti per gli effetti positivi su alcune cefalee.

Si dovrebbe considerare la possibile insorgenza di una sindrome serotoninergica in pazienti con cefalea di nuova insorgenza o cefalea peggiorata dopo l'aggiunta di farmaci serotoninergici, soprattutto in presenza di segni oggettivi suggestivi del disturbo, come tremore, febbre, iper-reflessia, diaforesi o tachicardia.

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23722644

DIVERSE COMBINAZIONI DI CONTRACCETTIVI ORALI E RISCHIO DI TROMBOSI VENOSA: METANALISI

DIFFERENT COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES AND THE RISK OF VENOUS THROMBOSIS: SYSTEMATIC REVIEW AND NETWORK META-ANALYSIS

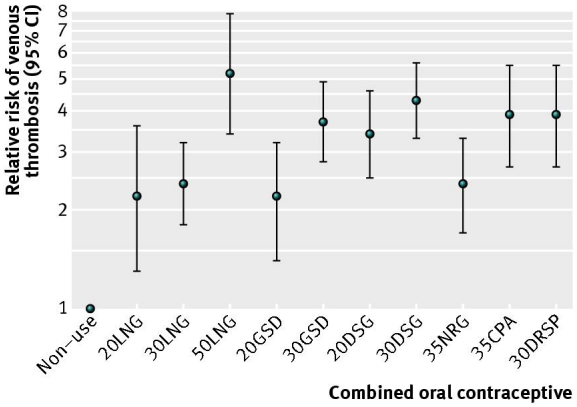
Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. - BMJ 2013; 347:f5298

Scopo della metanalisi è di fornire una valutazione completa riguardo il rischio di trombosi venosa nelle donne che usano diversi contraccettivi orali combinati.

Sorgenti dei dati: PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, Academic Search Premier, e Science Direct fino al 22 aprile 2013.

Sono stati valutati studi osservazionali che hanno rilevato l'effetto di contraccettivi orali combinati sulla trombosi venosa in donne sane. L'end point primario di interesse era un primo evento, fatale o non fatale, di trombosi venosa o embolia polmonare. Sono state identificate 3.110 pubblicazioni, oltre a 25 pubblicazioni riguardanti 26 studi. L'incidenza di trombosi venosa nelle non utilizzatrici provenienti da due coorti è stata di 1,9 e 3,7 su 10.000 anni-donna, in linea con l'incidenza riportata precedentemente di 1-6 su 10.000 anni-donna. L'uso di contraccettivi orali combinati aumentava il rischio di trombosi

venosa se confrontato con il non utilizzo (rischio relativo 3,5, IC 95% 2,9-4,3). I rischi relativi di trombosi venosa per contraccettivi orali combinati con 30-35 µg etinilestradiolo e gestodene, desogestrel, ciproterone acetato, o drospirenone erano simili e superiori di circa il 50-80% rispetto ai contraccettivi orali combinati con levonogestrel. Un effetto correlato alla dose di etinilestradiolo è stato osservato per gestodene, desogestrel, e levonorgestrel, per i quali le dosi più alte erano associate ad un rischio maggiore di trombosi.
Tutti i contraccettivi orali combinati valutati in questa analisi sono associati a un rischio aumentato di trombosi. L'entità dell'effetto dipende sia dal progestinico usato che della dose di etinilstradiolo.
www.bmj.com/content/347/bmj.f5298



Possibile rischio di neuropatia dopo assunzione di antibiotici fluorochinoloni

FDA Safety Announcement 15/08/2013

La U.S. Food and Drug Administration (FDA) ha richiesto di inserire fra gli effetti indesiderati degli antibiotici fluorochinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina) la neuropatia periferica, soprattutto a carico degli arti sia inferiori che superiori, neuropatia periferica che può risultare permanente. Questo evento avverso si può manifestare quando gli antibiotici vengono assunti per via orale o parenterale; non è noto che si manifesti quando somministrati per uso topico, oftalmico o auricolare.
Se i pazienti in corso di terapia antibiotica dovessero manifestare sintomi di neuropatia la terapia deve sostituita con un' altra classe di antibiotici.
I sintomi della neuropatia includono dolore, bruciore, prurito, debolezza, alterazioni della sensibilità, alterata percezione della temperatura e alterata percezione della posizione corporea.
FDA monitora attentamente la sicurezza di questi antibiotici e comunicherà, appena disponibili, informazioni addizionali sulla sicurezza dei fluorochinoloni.
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm365050.htm

ESPOSIZIONE MATERNA A FLUCONAZOLO E RISCHIO DI DIFETTI ALLA NASCITA

USE OF ORAL FLUCONAZOLE DURING PREGNANCY AND THE RISK OF BIRTH DEFECTS - Mølgaard-Nielsen D, Pasternak B, Hviid A - N Engl J Med 2013; 369:830-9

E' stato condotto uno studio di coorte sui nati in Danimarca, per valutare il rischio di difetti alla nascita conseguente all'assunzione di fluconazolo per via orale nel primo trimestre di gravidanza. La maggior parte delle gravidanze esposte a fluconazolo avevano assunto dosi di 150 mg (56% delle gravide) o di 300 mg (31% delle gravide). Tale esposizione non era associata ad un aumentato rischio di difetti alla nascita (210 difetti alla nascita su 7352 gravidanze di donne esposte a fluconazolo [prevalenza del 2,86%] e 25.159 difetti alla nascita su 968.236 gravidanze di donne non esposte [prevalenza del 2,60%]). Inoltre, l'esposizione orale al fluconazolo non era associata ad un aumento significativo del rischio di difetti alla nascita, in precedenza manifestatisi con antimicotici azotati: craniosinostosi, altri difetti cranio-facciali, difetti dell'orecchio medio, palatoschisi, labbro leporino, difetti degli arti, difetti di riduzione degli arti, polidattilia, sindattilia, ernia diaframmatica, difetti cardiaci, ipoplasia dell'arteria polmonare, difetti del setto ventricolare e ipoplasia del cuore sinistro. È stato però osservato un significativo aumento del rischio di tetralogia di Fallot - una malformazione cardiaca - (7 casi in gravide esposte a fluconazolo [prevalenza 0,10%] rispetto ai 287 casi in gravide non esposte [prevalenza 0,03%]).
L'esposizione a fluconazolo per via orale nel primo trimestre di gravidanza può aumentare il rischio della tetralogia di Fallot nel nascituro.
www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1301066

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)

*A cura dei medici e degli altri operatori sanitari. Inviare al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza (gli indirizzi dei responsabili possono essere recuperati nel sito dell'AIFA: **www.agenziafarmaco.it/it/responsabili**)*

1. INIZIALI PAZIENTE *Nome – Cognome*	2. DATA di NASCITA o ETÀ	3. SESSO M ☐ F ☐	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE

1.a. PESO (kg) **1.b. ALTEZZA (cm)** **1.c. DATA ULTIMA MESTRUAZIONE** **1.d. GRAVIDANZA** ☐ sconosciuta **1.e. ALLATTAMENTO**

☐ 1° trimestre ☐ 2° trimestre ☐ 3° trimestre ☐ SI ☐ NO

6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI *(*se il segnalatore è un medico)*

7. INDICARE SE LA REAZIONE OSSERVATA DERIVA DA:

☐ INTERAZIONE ☐ ERRORE TERAPEUTICO
☐ ABUSO ☐ MISUSO
☐ OFF LABEL ☐ OVERDOSE
☐ ESPOSIZIONE PROFESSIONALE

8. GRAVITA' DELLA REAZIONE:

GRAVE
☐ DECESSO
☐ INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE
☐ ANOMALIE CONGENITE/DEFICIT NEL NEONATO
☐ OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO
☐ HA MESSO IN PERICOLO DI VITA
☐ ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE

☐ **NON GRAVE**

9. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR (*riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti*):

11. AZIONI INTRAPRESE (*specificare*):

In caso di sospensione compilare i campi da 17 a 20

10. ESITO DATA:

☐ RISOLUZIONE COMPLETA ADR
☐ RISOLUZIONE CON POSTUMI
☐ MIGLIORAMENTO
☐ REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA
☐ DECESSO
  ☐ dovuto alla reazione avversa
  ☐ il farmaco può avere contribuito
  ☐ non dovuto al farmaco
  ☐ causa sconosciuta
☐ NON DISPONIBILE

INFORMAZIONI SUI FARMACI

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

A) **13. LOTTO** **14. DOSAGGIO/FREQUENZA** (*specificare*)

15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE **16. DURATA DELL'USO:** DAL AL

17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? ☐ SI ☐ NO **18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?** ☐ SI ☐ NO

19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? ☐ SI ☐ NO **20. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?** ☐ SI ☐ NO

B) **13. LOTTO** **14. DOSAGGIO/FREQUENZA** (*specificare*)

15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE **16. DURATA DELL'USO:** DAL AL

17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? ☐ SI ☐ NO **18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?** ☐ SI ☐ NO

19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? ☐ SI ☐ NO **20. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?** ☐ SI ☐ NO

C) **13. LOTTO** **14. DOSAGGIO/FREQUENZA** (*specificare*)

15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE **16. DURATA DELL'USO:** DAL AL

17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? ☐ SI ☐ NO **18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?** ☐ SI ☐ NO

19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? ☐ SI ☐ NO **20. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?** ☐ SI ☐ NO

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

Prego, girare il foglio →

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/I (*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 E' STATO SOSPESO? ☐ **SI** ☐ **NO** **28. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?** ☐ **SI** ☐ **NO**

29. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? ☐ **SI** ☐ **NO** **30. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?** ☐ **SI** ☐ **NO**

B) **23. LOTTO** **24. DOSAGGIO/FREQUENZA** (*specificare)*

25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE **26. DURATA DELL'USO:** DAL AL

27. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? ☐ **SI** ☐ **NO** **28. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?** ☐ **SI** ☐ **NO**

29. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? ☐ **SI** ☐ **NO** **30. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?** ☐ **SI** ☐ **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 PREDISPONENTI 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 E' STATA OSSERVATA NELL'AMBITO DI: ☐ **Progetto di Farmacovigilanza Attiva** ☐ **Registro Farmaci**

☐ **Studio Osservazionale,** *specificare*: **titolo studio** **tipologia** **numero**

36. QUALIFICA DEL SEGNALATORE

☐ MEDICO OSPEDALIERO
☐ MEDICO MEDICINA GENERALE
☐ PEDIATRA LIBERA SCELTA
☐ SPECIALISTA
☐ MEDICO DISTRETTO
☐ FARMACISTA
☐ INFERMIERE
☐ CAV
☐ ALTRO (specificare):

37. DATI DEL SEGNALATORE *(i dati del segnalatore sono trattati in modo confidenziale)*

NOME E COGNOME:

INDIRIZZO:

TEL E FAX: E-MAIL:

38. ASL DI APPARTENENZA:

39. REGIONE:

40. DATA DI COMPILAZIONE:

41. FIRMA DEL SEGNALATORE