

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



*Il comitato di redazione Augura
Buone Feste*

Indice quarto numero

Il Bollettino intervista il Dr. Guido Marinoni	pag 2
Case report	pag 3
Il registro REACT	pag 4
Precisazioni AIFA nuova scheda ADRs	pag 6
Andamento delle ADRs nel territorio bergamasco	pag 7
Recenti Alert di farmacovigilanza	pag 14
Scheda ADR	pag 16

HABILITA
OSPEDALE DI SARNICO

CLINICA CASTELLI



POLICLINICO SAN PIETRO

HUMANITAS
GAVAZZENI



POLICLINICO SAN MARCO



Casa di Cura
SANDONATO



OSPEDALE SANT'ISIDORO
TRESCORE BALNEARIO



Il BfV intervista il Dr. Guido Marinoni – Medico Assistenza Primaria



Il Dott. Guido Marinoni è medico di famiglia, segretario provinciale della FIMMG (Federazione Italiana Medici di Medicina Generale), tesoriere dell'Ordine dei medici di Bergamo e Componente del Consiglio Superiore di Sanità.

1) Nella pratica clinica del MAP, quanto ritiene sia importante l'aggiornamento sul corretto uso dei Farmaci predisposto da AIFA sulla base delle evidenze raccolte dalla FV?

La terapia farmacologica impegna una parte preponderante dell'attività del MMG, che deve, oltre ad impostare la terapia, gestirne, in prima persona, le interazioni e le criticità di lungo termine, specie nel caso di politerapie croniche, sempre più presenti e protratte.

Uno strumento che renda disponibile la conoscenza delle evidenze di farmacovigilanza è pertanto fondamentale.

2) E' d'accordo con l'affermazione che la FV sia una disciplina clinica ?

Certamente, ma soprattutto è una disciplina medica indispensabile al buon funzionamento di tutto il sistema sanitario.

3) Concorda con coloro che propongono nel prossimo futuro che la FV sia una disciplina inclusa nei LEA?

Certo.

4) Come spiega le poche segnalazioni ADR da parte del MAP ?

I MMG sono attenti alle reazioni avverse, forse più di ogni altro sanitario, proprio per la loro funzione di gestione, longitudinale e responsabilizzata in prima persona, della terapia. Tuttavia, spesso manca il tempo per registrare in modo analitico un evento. Nella maggior parte dei casi, poi, si tratta di eventi non gravi, anche se condizionano un cambio di terapia. Di conseguenza, può mancare la percezione dell'utilità della segnalazione. Inoltre non vi è una diffusa conoscenza delle procedure pratiche di segnalazione, che vengono percepite come burocratiche e dispersive.

5) Quali interventi possono essere promossi da parte delle istituzioni per facilitare la segnalazione spontanea?

Interventi nell'ambito della formazione ECM. Messa a disposizione di strumenti utili a una segnalazione rapida e guidata. In questo senso, vale la pena di ricordare che FIMMG ha, da qualche settimana, messo a disposizione gratuitamente un' app per gli smartphone apple e android, che consente in modo semplice di procedere alla segnalazione. Può essere scaricata dai consueti store.

6) Ritiene che il feed-back di ritorno al segnalatore costituisca un intervento utile per il segnalatore?

E' necessario, in quanto, oltre a consentire uno scambio di informazioni professionali, rinforza nel segnalatore la percezione dell'utilità della segnalazione e del suo seguito.

7) Che strumenti ha oggi il MAP per evitare prescrizioni incongrue quando il pz. è in politerapia e quali potrebbe utilizzare ?

Molti gestionali di studio incorporano funzioni di alert per le interazioni tra farmaci. Utile anche l'iniziativa dell'ASL di Bergamo, per quanto retrospettiva. Resta comunque fondamentale la disponibilità delle schede tecniche dei farmaci, funzione anch' essa incorporata nella maggior parte dei gestionali. Una migliore conoscenza dei farmaci, poi, potrebbe venire da specifiche pubblicazioni dell'AIFA, ad esempio una sorta di "Orange Book" italiano, comprendente indicazioni, oltre che su bioequivalenza e margine terapeutico, anche su eccipienti e forme farmaceutiche.

8) Come giudica il supporto fornito dall' ASL con il report personalizzato delle possibili interazioni farmacologiche tra i Farmaci prescritti?

Molto utile, in quanto consente al medico una verifica del proprio comportamento prescrittivo, anche se si tratta di una verifica "a posteriori". Si integra comunque bene con gli strumenti che consentono una verifica in tempo reale, strumenti comunque certamente migliorabili.

Case Report

Cinzia Scolari - Mariella Dimatteo (A.O. Treviglio)

Il caso si riferisce ad un uomo di 63 anni affetto da cardiopatia ischemica, dislipidemia. Nel luglio 2011 viene ricoverato in cardiologia per episodio sincopale in sindrome coronarica acuta con esiti di duplice bypass aorto-coronarico.

Il paziente è in trattamento con acido acetilsalicilico 100mg, simvastatina 20mg, bisoprololo 2,5 mg e perindopril 4 mg.

Nel gennaio 2012, per sospetta ipertrofia prostatica benigna (IPB), il medico di medicina generale prescrive terazosina 5mg die.

In seguito alla somministrazione della prima compressa si manifesta un episodio di sincope e successivo trauma cranico che necessita dell'intervento del 118 che al domicilio, rilevata una PA 65/40 mmHg, somministra 250cc di fisiologica.

In Pronto Soccorso sono stati eseguiti gli accertamenti del caso; dagli esami ematici si segnala D-dimero 2419 (< 250-500 ng/ml), SAT 95,2%, PO2 75,5 mmHg, PCO2 35,8 mmHg, HCO3 23,4 mmol/L.

La TAC cerebrale è risultata negativa per eventi emorragici, il paziente viene tenuto in osservazione 6 ore per il trauma cranico e successivamente dimesso con sospensione del trattamento farmacologico con terazosina e rinviato al curante.

La terazosina, farmaco alfa bloccante alfa -1 selettivo usato per il trattamento dei sintomi dell'IPB presenta però anche un inconveniente abbastanza frequente, che è l'abbassamento della pressione arteriosa dovuto al rilassamento della muscolatura liscia dei vasi con riduzione delle resistenze periferiche.

La scheda tecnica riporta la seguente posologia: per la dose iniziale 1 mg per una durata di una settimana; 2 mg nelle due settimane successive, passando poi a 5 mg die.

Tale modulazione del dosaggio consente di ridurre potenziali episodi ipotensivi acuti, evento che invece potrebbe verificarsi bypassando l'assunzione del farmaco a step, come è accaduto al paziente del nostro caso clinico a cui è stato prescritto direttamente il dosaggio da 5 mg.

Il nostro paziente, inoltre, risulta iperteso e in terapia

con perindopril e bisoprololo e quindi come riportato nell'RCP (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto), al fine di evitare l'insorgenza di ipotensione grave, "si dovrà osservare particolare cautela nel caso in cui la terazosina sia somministrata con agenti antiipertensivi". In particolare, come emerso dalla letteratura, pazienti trattati con terazosina in associazione ad ACE-inibitori o diuretici, hanno un'incidenza maggiore di vertigini e in casi gravi sincope tali da richiedere una riduzione del dosaggio e un nuovo aggiustamento della dose.

Nel caso clinico descritto, la valutazione del nesso di causalità è stata eseguita mediante l'applicazione dell'algoritmo di Naranjo, utilizzato anche dall'Agenzia Italiana del Farmaco.

Nell'algoritmo di Naranjo ad ogni risposta viene assegnato un punteggio prefissato ed i vari punteggi contribuiscono ad un valore cumulativo (somma) che viene successivamente trasferito in un parametro di causalità.

L'applicazione di questo modello al nostro caso clinico ha evidenziato che la terazosina è stata la probabile causa del quadro clinico manifestato dal paziente.

La seguente reazione avversa, segnalata in RNF (Rete Nazionale di Farmacovigilanza) con n°158741, ha suscitato particolare attenzione, venendo considerata come "evento medico importante" e quindi grave.

Ripetute segnalazioni di tale evento avverso hanno indotto alcune ditte farmaceutiche ad una riflessione che ha portato all'introduzione, in scheda tecnica, del seguente commento "la posologia di terazosina 5mg come prima dose nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna non è raccomandato (posologia iniziale step up 1mg) proprio al fine di evitare rischi ipotensivi".

L'importanza della segnalazione non è collegata ad un riscontro di responsabilità con conseguenze legali ma può rappresentare il punto di partenza in un percorso di costante miglioramento delle conoscenze sul profilo rischio-beneficio dei farmaci, presupposto essenziale per garantire la qualità e la sicurezza delle cure di tutti i pazienti.

REACT, il Registro lombardo delle reazioni avverse dermatologiche gravi coordinato dagli Ospedali Riuniti di Bergamo e dal Centro Studi GISED

A cura di Luigi Naldi, USC Dermatologia, Ospedali Riuniti di Bergamo e Centro Studi GISED Bergamo



Importanza delle reazioni cutanee a farmaco

La cute è un organo “bersaglio” coinvolto assai frequentemente nelle reazioni avverse a farmaci. Fortunatamente, la maggior parte delle reazioni cutanee ha limitata rilevanza clinica. Alcuni pattern di reazione, tuttavia, come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la Necrolisi Tossica Epidermica (TEN), la Pustolosi Esantematica Acuta Generalizzata (AGEP) e la Sindrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) sono gravi e causano importante morbidità e mortalità. In particolare, la sindrome di Stevens-Johnson e la Necrolisi Tossica Epidermica (o sindrome di Lyell) sono caratterizzate da lesioni bollose talora confluenti che mettono il paziente in condizioni molto simili a quelle di un grande ustionato. La mortalità è elevata e il trattamento ottimale avviene in centri di terapia intensiva con le caratteristiche del Centro Grandi Ustionati. La sindrome di Stevens-Johnson è talora confusa con l'eritema polimorfo da cui deve essere adeguatamente tenuta distinta.

Il REACT in Lombardia

La Regione Lombardia con i suoi nove milioni di abitanti e il suo elevato grado di integrazione tra strutture sanitarie, offre l'ambito ideale per sorvegliare in maniera intensiva, le reazioni avverse rare più sopra richiamate. Il progetto REACT-Lombardia, promosso dalla regione

Lombardia e coordinato dal Centro Studi GISED nell'ambito dei programmi regionali di farmacovigilanza, nasce nel 2010 (**delibera regionale n. VIII/007442**), con l'intento di:

- ✓ istituire un registro delle reazioni gravi da farmaco di rilievo dermatologico che permetta di armonizzare le modalità diagnostiche e uniformare gli approcci terapeutici nonché di stimare incidenza e ruolo dei farmaci controllando i rischi;
- ✓ seguire nel tempo i pazienti colpiti fornendo informazioni utili ad affrontare in maniera adeguata il periodo che segue la fase acuta della reazione e valutando la prognosi e gli esiti a distanza (in particolare, complicanze oculari, dentarie e a livello delle mucose genitali).
- ✓

Il progetto REACT coinvolge, attualmente, 22 centri ospedalieri localizzati in 10 province della Lombardia. Il progetto è coordinato dagli Ospedali Riuniti di Bergamo che si avvalgono della collaborazione del Centro Studi GISED. Tale Centro nasce nel 2002, come associazione senza scopo di lucro riconosciuta dalla Regione Lombardia, con l'obiettivo di sviluppare ricerca in ambito dermatologico, migliorando, in ultima analisi, l'assistenza dei pazienti colpiti da malattie cutanee (informazioni si possono trovare collegandosi al sito: www.centrostudigised.it). Importante per lo sviluppo del progetto REACT, è stata la partecipazione del Centro Studi GISED ad alcuni progetti internazionali sulle reazioni gravi da farmaco, lo studio SCAR, lo studio EuroSCAR e il più recente studio RegiSCAR che hanno

contribuito alla caratterizzazione delle patologie in oggetto e alla stima quantitativa dei rischi farmacologici.

Il programma REACT è organizzato in rete. Della rete fanno parte le principali unità dermatologiche ospedaliere regionali, i servizi di farmacovigilanza degli ospedali in cui operano tali unità dermatologiche, il Centro Grandi Ustioni dell'ospedale Niguarda Cà Granda di Milano come struttura di riferimento per la gestione dell'insufficienza cutanea acuta, il Centro Studi GISED e il Centro di Farmacovigilanza della regione Lombardia. Tutti i medici operanti nella regione Lombardia possono collaborare al progetto segnalando ogni nuovo caso di reazioni cutanee gravi da farmaco anche collegandosi al sito del progetto www.react-lombardia.net. Dopo l'avvenuta segnalazione un monitor clinico ha il compito di raccogliere le informazioni necessarie alla validazione della reazione valutando poi il paziente a distanza di 8 settimane dalla segnalazione.

Lo sviluppo del progetto e i primi risultati

Il progetto REACT ha favorito il confronto e la discussione tra diverse realtà ospedaliere lombarde e ha permesso lo sviluppo di linee guida comuni. Il registro ha inoltre facilitato la nascita dell'Associazione di pazienti affetti da Necrolisi Tossica Epidermica e altre gravi reazioni cutanee a farmaco.

L'incidenza dello spettro di reazione sindrome di Stevens-Johnson/Necrolisi Tossica Epidermica è risultata pari a 1,5 casi per milione per anno (1,9 casi nel sesso femminile e 1,2 casi nel sesso

maschile). L'incidenza cresce con l'età fino a raggiungere un plateau dopo i 65 anni. Il farmaco più frequentemente associato a tale pattern di reazione è stato l'allopurinolo, dato confermato anche dalla letteratura scientifica. Altri farmaci sospetti sono risultati la lamotrigina, la carbamazepina, il paracetamolo e un discreto gruppo di farmaci che non ha un riscontro in letteratura. Da segnalare anche l'esistenza di un certo numero di casi per i quali non è stato possibile individuare un farmaco coinvolto. Il registro prevede un'organizzazione in rete, come si è detto, ed i casi più gravi sono inviati tempestivamente al Centro Grandi Ustioni dell'Ospedale di Niguarda Cà Granda. Tale organizzazione in rete ha permesso di ridurre, in maniera significativa, rispetto allo storico e rispetto all'esperienza di altri Paesi, la mortalità associata alla sindrome Stevens-Johnson/Necrolisi Tossica Epidermica, passando la mortalità dal 40% al 20%.

Prospettive

Il registro, compiuto ormai il suo terzo anno di vita, ha, tra gli obiettivi futuri, l'ampliamento della rete anche ad altre Regioni. Le prime a dichiarare un interesse sono state il Piemonte e il Veneto con le quali si sta valutando la possibilità concreta di una collaborazione. Ci auspichiamo che, in futuro, si possa ottenere un monitoraggio esteso a livello nazionale con il fine ultimo di garantire una migliore conoscenza delle gravi reazioni cutanee a farmaco, una gestione clinica uniforme che permetta il miglior controllo clinico delle reazioni e, in ultima analisi, un'adeguata prevenzione.

Precisazioni AIFA su *abuso misuso overdose off-label*

Precisazioni AIFA in merito alla difficoltà nello scegliere il termine corretto tra i sopra citati nella nuova scheda di segnalazione sospetta reazione avversa a farmaci.

In accordo con le definizioni riportate nelle GVP Modulo VI (**VI.A.2.1.2. Overdose, off-label use, misuse, abuse, occupational exposure** pag 6) si precisa quanto segue:

a. Overdose: *si intende la somministrazione di una quantità di medicinale, data singolarmente o cumulativamente, superiore alla massima dose raccomandata secondo le informazioni autorizzate del prodotto;*

b. Off-label use: *si riferisce a situazioni in cui il medicinale è usato **intenzionalmente** per finalità mediche **non in accordo** con le informazioni autorizzate del prodotto;*

c. Misuse: *si riferisce a situazioni in cui il medicinale è usato **intenzionalmente ed in modo inappropriato non in accordo** con le informazioni autorizzate del prodotto;*

d. Abuse: *si riferisce ad un **intenzionale** uso eccessivo del medicinale, sporadico o persistente, accompagnato da effetti dannosi fisici o psicologici;*

e. Occupational exposure: *si riferisce all'esposizione ad un medicina come risultato di un impiego professionale o non professionale.*

In base a queste definizioni, e tenendo conto del fatto che nelle stesse GVP modulo VI a pag 16 viene anche precisato che l'errore terapeutico si riferisce a situazioni **non intenzionali**, appare chiaro che la presenza/assenza di intenzionalità permette quindi di distinguere tra misuso ed errore, almeno da un punto di vista teorico mentre da un punto di vista pratico ci rendiamo conto che può essere più complicato. Ci

potrebbe essere una sovrapposizione di termini anche tra overdose ed abuso, al riguardo va precisato che secondo le definizioni l'abuso è comunque intenzionale, mentre l'overdose oltre a non avere questa caratteristica (nelle definizioni) rientra, per quanto riguarda la codifica, in un sottogruppo degli errori terapeutici della classificazione di MedDRA come riportato nel documento Point to consider di MedDRA. Altri termini sono disponibili per indicare situazioni diverse e specifiche di overdose come i casi di overdose nelle tossicodipendenze.

In merito alla codifica le GVP modulo VI suggerisce di riportare il termine MedDRA più vicino alla descrizione della situazione riportata (*overdose, abuse, off-label use, misuse, medication error or occupational exposure*) in aggiunta alla reazione avversa osservata.

In relazione al significato di off-label si precisa che questa condizione riguarda l'uso del prodotto non in accordo con le informazioni del prodotto autorizzate (e quindi non solo indicazioni terapeutiche). Non è corretto considerare solo gli usi contemplati dalla legge 648 in quanto sarebbe un'interpretazione molto limitativa dell'uso off-label. Oltretutto le GVP e la nuova normativa sono disposizioni sovranazionali, mentre la legge 648 è una disposizione normativa nazionale relativa all'erogabilità del farmaco da parte del SSN in situazioni specifiche, quindi non può essere considerata come unica fattispecie per l'off-label.

In sintesi la scelta del termine più appropriato prevede:

- la conoscenza delle modalità con cui si è determinata la reazione avversa,
- la conoscenza delle definizioni e delle indicazioni fornite dalle GVP,
- la conoscenza del documento Points to consider di MedDRA.

Con questi elementi dovrebbe essere ridotta la disomogeneità interpretativa delle segnalazioni relative a *overdose, abuse, off-label use, misuse, medication error or occupational exposure*.

Le sospette ADRs rilevate presso A.O. Ospedali Riuniti di Bergamo

Monia M.B. Lorini

Numero di segnalazioni

Nel terzo trimestre del 2012, sono pervenute al Responsabile di Farmacovigilanza 115 schede di segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaco (ADRs), per un totale di 277 segnalazioni nei primi nove mesi.

Come già indicato nei precedenti rapporti, il maggior numero delle segnalazioni provengono dai progetti Regionali di Farmacovigilanza attiva (77%) e più precisamente dal progetto FARMAMICO⁽¹⁾. Come previsto questo va a influenzare sia la tipologia del principio attivo coinvolto che l'evento.

Analisi per tipologia di reazione

Dall'analisi delle 115 schede di ADRs, emerge infatti che il 29% delle segnalazioni hanno interessato variazioni ad esami diagnostici (prevalentemente variazioni dell'INR) e per il 19% il sistema vascolare (sanguinamenti, ematomi etc...).

Seguono per un 12% le reazioni avverse a carico di cute e del tessuto sottocutaneo (eruzioni cutanee più o meno estese, prurito, orticaria etc.), le patologie respiratorie e del mediastino (10%) e del sistema gastrointestinale (8%).

Tra le ADRs pervenute è presente anche la segnalazione di osteonecrosi mascellare indotto dall'uso endovenoso di bifosfonati (ac. zoledronico).

Questa ADR fa parte di un numeroso gruppo di segnalazioni pervenute negli ultimi anni e che coinvolgono i bifosfonati somministrati per via endovenosa, responsabili dell'osteonecrosi mascellare e mandibolari.

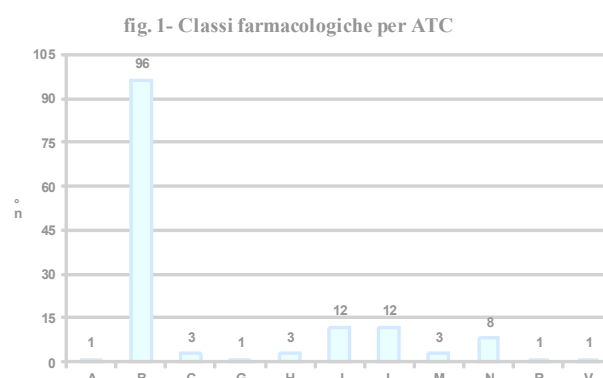
Ricordo infatti che, questa reazione, oramai conosciuta da parecchi anni, ha portato nel 2007 il Ministero della Salute all'emissione di "Raccomandazioni per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati" e, successivamente, ha indotto anche gli Ospedali Riuniti di Bergamo a procedure condivise tra oncologia ed odontostomatologia.

Analisi dei farmaci sospetti e della gravità

Se suddividiamo i principi attivi, individuati dal segnalatore come sospetti, secondo la classificazione ATC⁽²⁾, i medicinali maggiormente rappresentati sono quelli del gruppo B ossia sangue e organi ematopoietici (83.4%) e di questi il 98% è costituito dagli antitrombotici (prevalentemente warfarin).

Seguono il gruppo degli antineoplastici (L) e degli antimicrobici (J) ciascuno per il 10% e quelli del sistema nervoso (N) 7%.

Nel grafico seguente (fig. 1) viene dettagliata la distribuzione dei farmaci coinvolti secondo la classificazione per ATC.



I farmaci coinvolti nelle sospette reazioni avverse che fanno parte del gruppo dei medicinali che sono sottoposti a monitoraggio intensivo, sono⁽³⁾:

EFIENT (prasugrel cloridrato) 5 mg compresse (B).

La segnalazione ha riguardato un paziente di 61 anni in trattamento da alcuni mesi con Efient in associazione ad Atorvatatina e Alendronato sodico, il quale ha manifestato episodi convulsivi.

REVLIMID (Lenalidomide) 10 mg compressa (L)

Il medicinale, somministrato ad un paziente di 74 anni con mieloma multiplo, ha contribuito probabilmente all'insorgenza di broncopolmonite (il nesso di causalità è stato stabilito dal Centro Regionale di Farmacovigilanza).

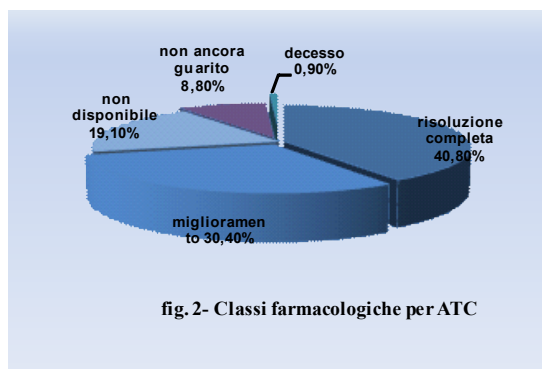
SPRYCEL (Dasatinib) 100 mg compressa (L)

Il medicinale, è stato assunto da tre diversi pazienti affetti da leucemia mieloide cronica. In tutti i pazienti durante il trattamento farmacologico è stato riscontrato un versamento pleurico.

Perfettamente in linea con i report precedenti, la percentuale di reazioni avverse definite come non gravi sono state l'83 % pari a 96 schede. Il rimanente 17% (19 schede), ha riguardato reazioni gravi che hanno portato a:

- ospedalizzazione o a un prolungamento dell'ospedalizzazione del paziente (11);
- altra grave condizione (6);
- invalidità grave o permanente (1);
- pericolo di vita del paziente (1).

Come è possibile vedere dalla fig. 2, la maggior parte delle ADRs segnalate hanno avuto risoluzione completa (40.8%) o sono in fase di miglioramento (30.4%) mentre l'8.8% non è ancora guarito.



Nella sola ADR in cui il segnalatore dichiara che l'evento ha messo il paziente in pericolo di vita (arresto respiratorio e sanguinamento), l'esito finale è stato il decesso.

Più precisamente, ad un paziente sottoposto a coronarografia in urgenza per IMA e a cui viene eseguita PTCA primaria, vennero somministrati i seguenti medicinali. REOPRO (abciximab -soluz. ev 10 mg/5 ml) e ANGIOX (bivalirudina -soluz. ev 250 mg). Al termine della procedura si verificò arresto respiratorio, prontamente trattato con intervento anestesilogico e intubazione. Successivamente si evidenziò sanguinamento del tubo orotracheale. Nei giorni successivi ci fu

risoluzione dell'emorragia e miglioramento del quadro cardiologico e neurologico. Purtroppo un mese dopo l'evento, a seguito di un peggioramento delle condizioni per ADRS severa con infiltrati bilaterali radiologici ed ipossiemia refrattaria, si verificava il decesso del paziente. Il Centro Regionale di Farmacovigilanza, utilizzando l'algoritmo di Naranjo per stabilire il nesso di causalità, ha stabilito che è probabile che i medicinali coinvolti abbiano contribuito all'evento.

Analisi per sesso e per età

Le ADRs pervenute hanno riguardato maggiormente il sesso femminile (57%) rispetto a quello maschile (43%).

Il numero più alto di segnalazioni si è concentrato nella fascia di età over 65 anni con 71 casi di reazione avversa pari al (67%) e di queste, il 35% (25 ADR) ha riguardato soggetti di età superiore agli 80 anni. Questa particolarità è data dall'elevato numero di schede provenienti dal progetto FARMAMICO, che coinvolge soprattutto pazienti anziani. Sempre per lo stesso motivo l'87% delle ADRs segnalate nella fascia di età over 65, ha riguardato un farmaco antitrombotico.

Fa seguito la fascia dei pazienti di età compresa tra i 18-64 anni con 42 segnalazioni pari al 36.5%. Nella fascia pediatrica tra i 12-17 anni l'unica ADR grave segnalata ha riguardato una grave reazione cutanea, la DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). L'evento si è manifestato in un giovane paziente a cui è stato somministrato inizialmente vancomicina seguita poi da teicoplanina per un'infezione postuma ad una frattura all'arto inferiore. Insieme agli antibiotici erano stati somministrati anche fondaparinux sodico e ibuprofene.

Fascia di età'	N° ADR	GRAVI	NON GRAVI
< 1 mese			
1 mese-2 anni			
2-11 anni	2	1	1
12-17 anni			
18-64 anni	42	5	37
Over 65 anni	71	13	58

Conclusioni:

Benché i numeri delle schede pervenute siano comunque importanti, come già è stato ribadito più volte, solo una piccola parte delle ADRs vengono segnalate, per differenti motivi (es la mancanza di “certezza” che la reazione sia causata dal farmaco o per mancato tempo....) ma soprattutto per l’errata convinzione che la segnalazione spontanea sia solo una

procedura burocratico che non fa parte della pratica clinica di ciascun operatore sanitario.

⁽¹⁾ Studio osservazionale di Farmacovigilanza rivolto ai pazienti anticoagulati

⁽²⁾ Sistema di Classificazione Anatomico Terapeutico e Chimico

⁽³⁾ Elenco istituito da AIFA ai sensi del D.M.

21/11/2003 -Aggiornamento n. 15 di agosto 2011

Le sospette ADRs pervenute presso A.O. Treviglio

Lavinia Gilberti - Mariella Dimatteo

Numero delle Segnalazioni

Nel terzo trimestre 2012, periodo luglio – settembre, sono pervenute ed inserite dall'A.O. di Treviglio nella Reta Nazionale di Farmacovigilanza 42 segnalazioni di sospette reazioni avverse.

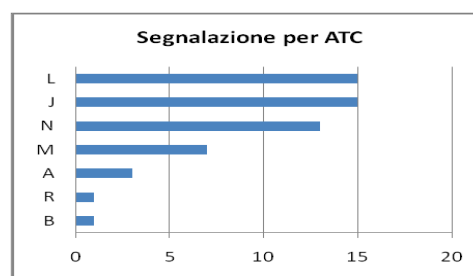
Queste ultime si aggiungono alle segnalazioni pervenute nel primo e secondo trimestre dell’anno 2012, determinando un risultato totale pari a 144 segnalazioni.

Da un confronto con le segnalazioni inserite nell’anno 2011 (62 schede), si evidenzia per il 2012 un notevole incremento, grazie alla sensibilizzazione e alla partecipazione dei professionisti sanitari ai diversi progetti regionali di Farmacovigilanza.

A tal proposito, le segnalazioni di sospette ADR sono così distribuite tra i diversi progetti regionali di Farmacovigilanza attivi all'interno dell'Azienda:

- ✓ MEREAFaPS : 51
- ✓ FARMAMONITO: 34
- ✓ FARMAONCO : 31

Analisi dei principi attivi



Il maggior numero di segnalazioni continua ad interessare la classi ATC J (Antimicrobici generali per uso sistemico), come amoxicillina/ac. clavulanico, levofloxacina, ciprofloxacina. e cotrimossazolo, segue con un numero uguale di segnalazioni pari a 15 la classe ATC L (Farmaci Antineoplastici).

Si evince dal grafico un consistente aumento di segnalazioni di sospette ADR che coinvolgono eventi appartenenti alla classe ATC N (Sistema Nervoso). Infatti a partire dal mese di luglio, con l’ entrata in vigore della nuova normativa di FV, è stata anche implementata la definizione di ADR, per cui è possibile segnalare anche le assunzioni incongrue di farmaci.

Le reazioni più frequentemente segnalate comprendono reazioni orticarioidi, eruzioni cutanee generalizzate, edemi generalizzati, prurito, e pomfi, rientrando nel SOC delle **“patologie della cute e del tessuto sottocutaneo”**.

Seguono le segnalazioni che coinvolgono eventi appartenenti al SOC delle “**patologie gastrointestinali**” (nausea, vomito e dolori addominali).

Analisi della gravità delle reazioni

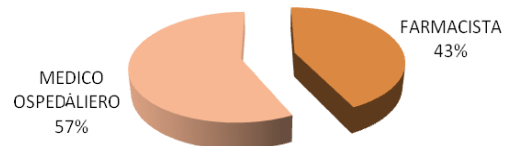
Sono state segnalate come gravi 19 sospette reazioni avverse, che hanno determinato l'ospedalizzazione. Di queste, 2 hanno messo in pericolo la vita del paziente.

- ✓ Il primo caso si riferisce ad uno Shock anafilattico, che ha colpito un soggetto dell'età di 38 anni, dopo aver assunto amoxicillina/ac. Clavulanico per una tonsillite.
- ✓ Il secondo caso, invece, si tratta di Neutropenia febbrile, che ha interessato un soggetto sottoposto a chemioterapia con etoposide.

Comunque in entrambi i casi si è avuta una risoluzione completa della reazione.

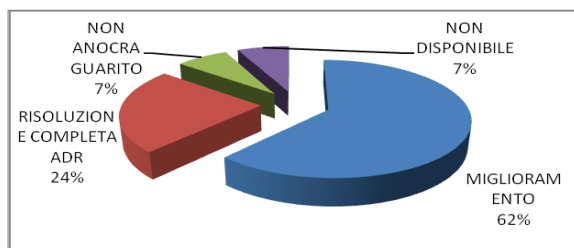
Le 17 reazioni che hanno portato all'ospedalizzazione, nella maggioranza erano eventi come stati soporosi, perdita di coscienza e lipotimie, dovute all'assunzione incongrua di medicinali per tentato suicidio.

Analisi dei segnalatori



Analisi degli esiti degli eventi

Il 62 % degli eventi segnalati hanno avuto un miglioramento della sintomatologia. Per il 7 % dei casi l'esito risulta non disponibile. Non si sono registrati decessi.



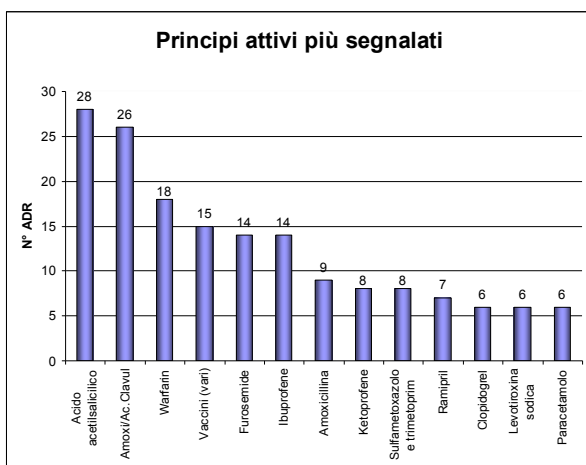
Le sospette ADRs rilevate presso A.O. Bolognini Seriate

**Ludovica Piazzoni - Giovanna Khawam -
Antonio Strippoli**

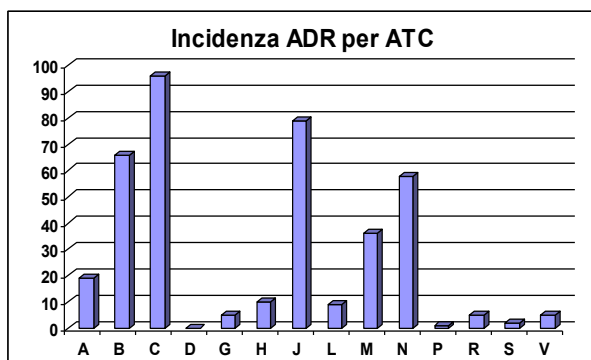
Numero di segnalazioni

Durante il terzo trimestre 2012 sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza 298 segnalazioni di sospette reazioni avverse.

Analisi dei principi attivi più segnalati.



Anche in questo trimestre il maggior numero di segnalazione continua ad essere ascrivito all'uso di acido acetilsalilico come antiaggregante; seguono per numerosità le segnalazioni di ADR, perlopiù riferite al distretto dermatologico, ascrivibili all'associazione amoxicillina/acido clavulanico, le emorragie da warfarin e le reazioni avverse ascrivibili alle vaccinazioni in età pediatrica.

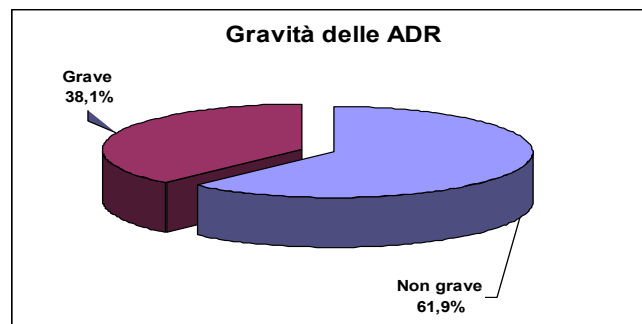


In base alla classificazione ATC nel terzo trimestre continuano a prevalere, come ampiamente prevedibile, le reazioni da farmaci cardiovascolari (sincopi, ipotensioni, squilibri elettrolitici), da

farmaci antiinfettivi (problemi dermatologici) e da farmaci attivi sul sangue (emorragie).

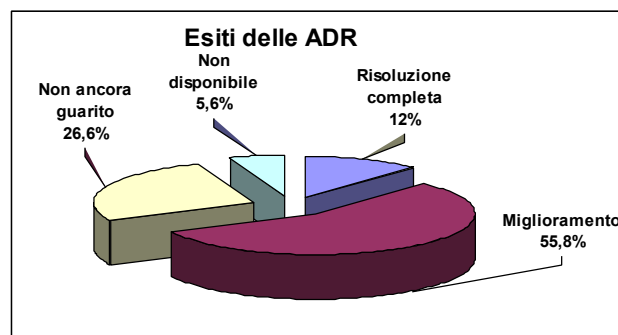
Analisi della gravità delle reazioni.

Le sospette reazioni avverse segnalate sono state ritenute gravi nel 38% dei casi e non gravi nel restante 62%.



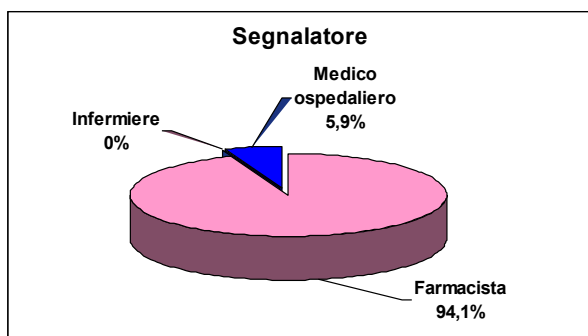
Analisi degli esiti degli eventi.

In questo trimestre la maggior parte delle ADR è evoluta verso un miglioramento del quadro clinico (56%) o una sua risoluzione (12%) alla luce del fatto che le ADR sono state osservate e segnalate principalmente in Pronto Soccorso, dove normalmente si interviene per risolvere le criticità patologiche dei pazienti.



Analisi dei segnalatori.

Il maggior numero di segnalazioni continua a pervenire dai Pronto Soccorso dell'AO (Seriate, Alzano L.do, Piario e Lovere) e sono redatte con l'aiuto della UO Farmacia Ospedaliera.

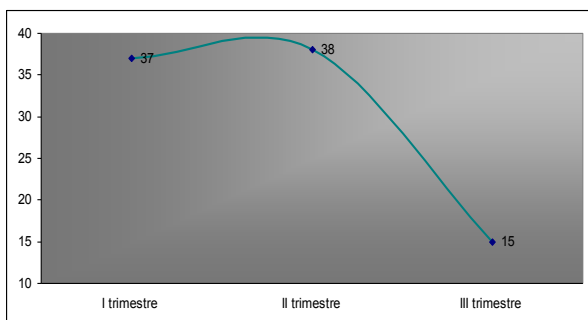


Le sospette ADRs pervenute presso l'ASL di Bergamo

Andrea Nisic – Laura Spoldi

Numero delle Segnalazioni

Il terzo trimestre è stato caratterizzato da una riduzione del numero di segnalazioni (compatibile con il periodo estivo); sono pervenute all' ASL e sono state inserite nella RNF 15 schede di sospetta reazione avversa raggiungendo il numero totale di 98 segnalazioni nei primi nove mesi dell'anno .



Otto sospette ADRs sono state inviate all' U.O. di Farmacologia dell'A.O. Sacco di Milano per l'inserimento nel database VIGER, poiché insorte in pazienti ultra sessantacinquenni in politerapia.

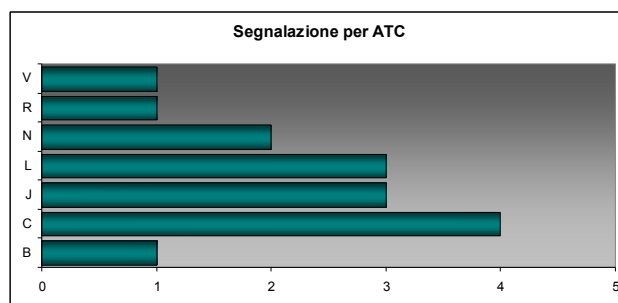
Per questi eventi, avversi soprattutto se non noti e/o gravi, viene elaborato dall' U.O. di Farmacologia un feedback personalizzato per il segnalatore, in cui viene riportato il probabile meccanismo d'azione, le eventuali interazioni farmacologiche, la frequenza dell'evento e la letteratura scientifica di riferimento.

Analisi dei principi attivi

I principi attivi maggiormente coinvolti riguardano per il 26% la classe dei farmaci attivi sull'apparato cardiovascolare ATC C, seguono in egual % quelle degli antinfettivi per uso sistemico, ATC J, comprendente gli antibiotici (N2) e i vaccini e della classe ATC L , che raggruppa gli Antineoplastici e gli immunomodulatori.

Analisi degli esiti degli eventi.

L'80% delle ADRs segnalate si è risolto completamente mentre il restante 20% sono in fase di miglioramento. Non sono state segnalate reazioni avverse che hanno esitato in decesso.



Le reazioni sono risultate essere tutte non gravi ed hanno coinvolto maggiormente (N.10) il sesso femminile.

Analisi dei segnalatori

In questo trimestre si registra un aumento delle segnalazione da parte dei MAP (33%), seguiti dai Farmacisti Territoriali (27%) e dai Medici Ospedalieri-Specialisti (27%).



E' pervenuta una segnalazione da parte di un cittadino, tramite l'apposita scheda. Il paziente, in terapia cronica con Deferoxamina per emosiderosi, ha riferito abbassamento di pressione, cefalea, prurito e sensazione di malessere causato da uno specifico lotto di Deferoxamina.

L'azienda farmaceutica ha comunicato di provvedere ai dovuti controllori di qualità sul lotto segnalato.

Recenti Alert di Farmacovigilanza

Andrea Nisic

Avvelenamento accidentale da paracetamolo - correct reference -

AustralianPrescriber N.35 Number 5, October 2012

In uno studio su 662 pazienti con insufficienza epatica, 275 erano casi di epatotossicità indotta da paracetamolo. Centotrentuno, il 48% di questi casi sono stati il risultato di un' accidentale overdose, 19 (7%) dei 275 pazienti non aveva superato la dose massima consigliata giornaliera di 4g .

<http://www.australianprescriber.com/magazine/35/5/160/3>

Agomelatina: rischio dose correlata di epatotossicità

MHRA Drug Safety Update Oct 2012 Vol.6 Issue 3

Agomelatina è un farmaco indicato per il trattamento degli episodi di depressione maggiore negli adulti. Sono stati segnalati diversi casi gravi di epatotossicità con agomelatina (Valdoxan® / Thymanax®). Si raccomanda di eseguire test di funzionalità epatica nei pazienti in terapia con agomelatina sia all'inizio che durante il trattamento. Le transaminasi dovranno essere rivalutate anche qualora la dose venga aumentata.

Agomelatina deve essere sospesa immediatamente, se i pazienti presentano sintomi o segni di alterazioni epatica o un aumento delle transaminasi seriche. I pazienti devono essere informati riguardo i sintomi di alterazione epatica e, quando tali sintomi dovessero comparire, si devono rivolgere al medico.

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con199577.pdf>

Rischio aumentato di pancreatite con gli inibitori delle dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4)

MHRA Drug Safety Update Sept 2012 Vol.6 Issue 2

Gli inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4) sono indicati per il miglioramento del controllo glicemico negli adulti con diabete mellito tipo 2. I farmaci di questa classe sono Onglyza (saxagliptin), Trajenta (linagliptin), Galvus (vildagliptin) e Januvia (sitagliptin). Sono inoltre disponibili formulazioni in associazione con metformina, tra cui Eucreas (vildagliptin + metformina) e Janumet (sitagliptin + metformina).

L'assunzione di tutti gli inibitori DPP-4 in commercio, specialmente di linagliptin, da segnalazioni spontanee post-marketing pervenute, pare aumentare il rischio di pancreatite acuta.

Il tasso di segnalazioni di pancreatite sembra essere basso (compreso tra 1/1 000 e 1/100 pazienti trattati con tali farmaci), ma la frequenza esatta è sconosciuta. Nella maggior parte dei casi, la pancreatite si risolve dopo la sospensione del trattamento. Non è chiaro quale sia il possibile meccanismo che porta alla pancreatite acuta.

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con185631.pdf>

Interazione tra inibitori di pompa acida e Metotressato

Health Canada. 24 ottobre 2012

Health Canada sta comunicando agli operatori sanitari potenziale interazione tra inibitori di pompa acida e Metotressato (MTX). MTX è indicato nelle patologie oncologiche, per l'artrite reumatoide e psoriasica e nel controllo dei sintomi della psoriasi grave. Gli inibitori della pompa acida riducono la secrezione gastrica mediante un meccanismo di azione selettivo della pompa acida a livello della cellula parietale. L'uso contemporaneo di questi due prodotti può aumentare i livelli plasmatici di MTX, causando eventi avversi anche gravi. I possibili rischi per la salute includono

insufficienza renale, effetti ematologici, infiammazione del tratto digerente, aritmia, dolore muscolare, infezioni e diarrea.

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2012/2012_157-eng.php

Integratori erboristici in gravidanza

HERBAL SUPPLEMENTS IN PREGNANCY: UNEXPECTED RESULTS FROM A MULTICENTRE STUDY

Facchinetti F, Pedrielli G, Benoni G, et al. - Hum Reprod 2012; 27:3161-7

Più di un quarto delle donne italiane in gravidanza consumano prodotti erboristici ogni giorno per almeno 3 mesi durante la gestazione. Gli autori richiamano l'attenzione sull'uso topico quotidiano di olio di mandorle dal momento, poichè sembra associato a parto pre-termine. Lo scopo di questo studio era quello di indagare l'uso di prodotti a base di erbe in un ampio campione di donne italiane gravide e verificare la possibile influenza sugli esiti della loro gravidanza.

Nello studio di coorte multicentrico retrospettivo, su un periodo di 15 mesi, 189 donne sono state considerate «utilizzatrici regolari», dal momento che facevano uso di prodotti erboristici ogni giorno, per almeno 3 mesi. Olio di mandorle, camomilla e finocchio erano le erbe più comunemente utilizzate. Sia la durata della gestazione che il peso alla nascita del bambino erano influenzati dal consumo di questi prodotti. Le utilizzatrici di olio di mandorle mostravano più nascite pre-termine (29 su 189) rispetto alle non-utilizzatrici (51 su 511). Dopo aggiustamento per gravidanze multiple, fumo, età avanzata e somministrazione di farmaci, le utilizzatrici di olio di mandorle mantenevano un aumento del rischio di partorire prima della 37^a settimana (odds ratio 2,09; IC 95% 1,08-4,08). L'associazione tra l'uso topico quotidiano di olio di mandorle e parto pre-termine è solo un'ipotesi, che richiede la conferma in grandi studi dedicati a questa problematica. La dimensione del campione relativamente piccola non ha permesso la valutazione di



altri esiti negativi della gravidanza nelle utilizzatrici di prodotti erboristici. La popolazione in esame non presentava differenze significative rispetto alla popolazione generale afferente agli stessi ospedali.

<http://humrep.oxfordjournals.org/content/27/11/3161.long>

In evidenza:

I prodotti presentati come “naturali”, soprattutto di derivazione vegetale, stanno riscuotendo un crescente interesse presso il pubblico, con un consumo che coinvolge in modo significativo anche bambini nella prima infanzia e donne in gravidanza o durante l'allattamento.

Nell'approccio alla scelta dei prodotti “naturali” non si deve fare affidamento sul fatto che la derivazione naturale sia di per sé

una garanzia di sicurezza e bisogna leggere attentamente quanto indicato in etichetta, dove possono essere riportate anche specifiche avvertenze in presenza di particolari estratti vegetali. L'eventuale impiego di derivati vegetali ed integratori presso le fasce suddette, pertanto, non dovrebbe avvenire senza consultare il pediatra o il medico per valutare se a livello individuale ricorrano o meno le indicazioni per un uso entro adeguati margini di sicurezza che possa offrire plausibili benefici.

Analogamente, è bene che la futura mamma e la mamma che allatta, prima di assumere prodotti naturali o integratori sotto forma di tisane, pastiglie, sciroppi o simili, chieda il parere del medico curante per accertare che la scelta sia in linea con le proprie esigenze e le proprie particolari condizioni. In definitiva i prodotti naturali possono dare un contributo per mantenere e ottimizzare il benessere senza alcuna finalità di cura. Per un consumo da parte dei gruppi più vulnerabili della popolazione come in particolare quelli sopra indicati si raccomanda in ogni caso di sentire il parere del medico.

http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_publicazioni_1717_allegato.pdf

 SCHEDA UNICA DI SEGNALEZIONE 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 SEGNALEZIONE
1.a. PESO (kg)	1.b. ALTEZZA (cm)	1.c. DATA ULTIMA MESTRUAZIONE	1.d. GRAVIDANZA ☐ sconosciuta ☐ 1° trimestre ☐ 2° trimestre ☐ 3° trimestre	1.e. ALLATTAMENTO ☐ 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 ☐ OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO ☐ INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE ☐ HA MESSO IN PERICOLO DI VITA ☐ ANOMALIE CONGENITE/DEFICIT NEL NEONATO ☐ 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):			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		
11. AZIONI INTRAPRESE (specificare): In caso di sospensione compilare i campi da 17 a 20					
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					

Proseguire 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 SEGNALEZIONE E SUL SEGNALETORE			
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 SEGNALETORE		37. DATI DEL SEGNALETORE (i dati del segnalatore sono trattati in modo confidenziale)	
☐ MEDICO OSPEDALIERO ☐ MEDICO MEDICINA GENERALE ☐ SPECIALISTA ☐ FARMACISTA ☐ CAV ☐ ALTRO (specificare):		☐ MEDICO OSPEDALIERO ☐ PEDIATRA LIBERA SCELTA ☐ MEDICO DISTRETTO ☐ INFERMIERE NOME E COGNOME: INDIRIZZO: TEL E FAX: E-MAIL:	
38. ASL DI APPARTENENZA:		39. REGIONE:	
40. DATA DI COMPILAZIONE:		41. FIRMA DEL SEGNALETORE	