



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

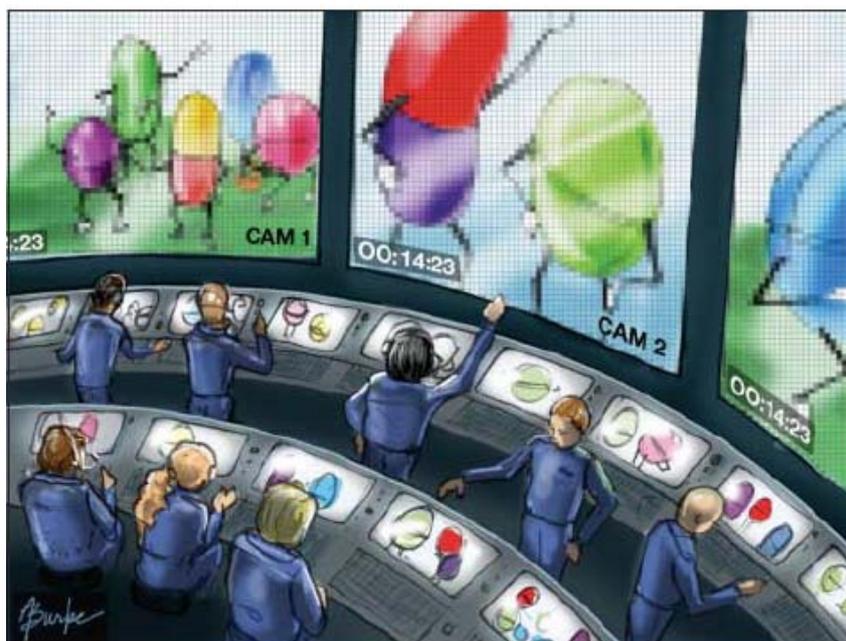
Dipartimento di Farmacologia
CReVIF

Responsabile scientifico:
Prof. Nicola Montanaro



Assessorato Politiche per la Salute
Servizio Politica del Farmaco
Responsabile:
Dott.ssa Luisa Martelli

Farmacovigilanza: la segnalazione delle reazioni avverse da farmaci in Emilia-Romagna nel 2007



A cura di:
Chiara Biagi
Domenico Motola

Luglio 2008

INDICE

PRESENTAZIONE-----	3
Responsabili della Farmacovigilanza in Emilia-Romagna-----	4
INTRODUZIONE-----	5
ANALISI DELLE SEGNALAZIONI-----	7
COMPLETEZZA DELLE INFORMAZIONI-----	16
ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DELLE ADR DA VACCINI-----	17
ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DELLE ADR DA FARMACI-----	19
REAZIONI AVVERSE GRAVI E NON NOTE-----	24
DISTRIBUZIONE DELLE ADR PER CLASSE ORGANO/SISTEMA SECONDO L'OMS-----	26
FARMACI SOTTOPOSTI A MONITORAGGIO INTENSIVO-----	27
ANALISI DEI SEGNALI-----	31
Ticlopidina e polmonite-----	31
Pancreatite da citalopram-----	33
Bifosfonati per os e osteonecrosi-----	34
CONCLUSIONI-----	37
LINK UTILI-----	38
PRIMO CORSO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA (20-21-22 FEBBRAIO 2008)-----	39

Presentazione

Come di consueto, si rende disponibile il rapporto di Farmacosorveglianza sulle reazioni avverse dell'anno 2007, nella nostra Regione. L'occasione della presentazione è anche l'opportunità di sottolineare la nuova strategia regionale - nell'ambito di quella nazionale - per un efficace sviluppo della vigilanza sull'uso dei farmaci.

Già con questo rapporto si è inteso evidenziare alcuni elementi che richiamano l'attenzione in particolare dei Responsabili della Farmacovigilanza (FV), su alcuni aspetti legati al contesto epidemiologico. Di fatto è sempre più necessaria l'integrazione tra i professionisti che operano nei vari livelli di assistenza per aumentare la qualità dei dati raccolti e ridurre il rischio nell'utilizzo dei farmaci.

A partire dall'anno 2008, con l'attivazione del Centro Regionale di Riferimento per la Farmacovigilanza (CRR) presso il Servizio Politica del Farmaco col quale collabora il CReVIF in virtù dell'esperienza maturata nell'ambito della farmacovigilanza, si è dato l'avvio ad una progettualità volta, da un lato, a costruire una formazione permanente dei professionisti più direttamente coinvolti; dall'altro, a stimolare a livello locale l'individuazione di progetti finalizzati a cogliere le criticità presenti nelle singole realtà.

I responsabili della FV (di cui alla successiva tabella) rappresentano i cardini di importanza fondamentale per lo sviluppo del nuovo sistema.

Luisa Martelli

Responsabili della Farmacovigilanza in Emilia-Romagna

Servizio Politica del Farmaco (CRR)

Responsabile CRR	Dott.ssa Luisa Martelli	segrpfm@regione.emilia-romagna.it
Coordinatore CRR	Dott.ssa Daniela Carati	dcarati@regione.emilia-romagna.it
Referente CRR	Dott. Andrea Marchi	amarchi@regione.emilia-romagna.it

Responsabili di Farmacovigilanza delle Aziende sanitarie

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

Introduzione

Nel corso del 2007 si è assistito ad un aumento del 29,4% del numero delle segnalazioni a livello nazionale, passando da 6698 reports nel 2006 a 9493 nel 2007. Tuttavia, tale incremento non ha riguardato tutte le regioni. La Lombardia e la Toscana hanno presentato l'incremento maggiore, probabilmente anche a seguito di progetti specifici volti ad incrementare la segnalazione spontanea, seguite dal Veneto. L'Emilia Romagna si colloca come quarta regione italiana per numero di segnalazioni, con un dato numerico leggermente inferiore a quello del 2006 (629 vs 661).

Il CReVIF continua ad inserire le segnalazioni pervenute nel database regionale in uso dal 2000. Attualmente, il database regionale contiene 6698 segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci (ADR). Inoltre, è proseguita la collaborazione con il GIF, Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza nell'analisi periodica delle segnalazioni spontanee pervenute dalle 7 regioni aderenti. La disponibilità di un database che raccoglie segnalazioni provenienti da più regioni consente di effettuare l'analisi dei "potenziali segnali" su un maggior numero di report per ogni singolo farmaco e quindi di ottenere una più alta potenza statistica dall'analisi dei dati. Le segnalazioni presenti nella rete ministeriale di farmacovigilanza indicano come le segnalazioni del gruppo GIF, che ad oggi comprende le regioni Veneto, Lombardia, Emilia Romagna, Sicilia, la Provincia autonoma di Trento, Toscana e Campania, rappresentino oltre il 79% delle segnalazioni italiane per l'anno 2007 e mostrano un aumento rispetto all'anno 2006 (circa il 75%). A breve sarà disponibile il rapporto GIF relativo alla segnalazione spontanea delle regioni aderenti e al commento dei segnali: <http://www.gruppogif.org>.

Anche nel 2007, il numero di segnalazioni presenti nel nostro database coincide con il numero di segnalazioni inserite nel database nazionale della segnalazione spontanea ([ultimo accesso alla Rete nazionale di Farmacovigilanza effettuato il 09/04/2008](#)), e ciò indica una piena collaborazione da parte dei responsabili locali della farmacovigilanza al sistema nazionale di monitoraggio delle ADR.

Nel corso del 2007, un'importante novità in materia di farmacovigilanza è stata l'istituzione dei Centri Regionali di Riferimento per la Farmacovigilanza (CRR), ai quali sono stati attribuiti ruoli quali il controllo delle codifiche e della qualità del dato relativamente alle schede di sospette ADR, il supporto tecnico-scientifico alle strutture sanitarie nella codifica delle reazioni avverse ed informazione di ritorno ai segnalatori, partecipazione ad analisi dei segnali. In Emilia Romagna, il CRR è stato inserito nella rete informatica nazionale alla fine del 2007 ed è costituito da figure professionali appartenenti al Servizio Politica del Farmaco della Regione e al CReVIF in virtù del rapporto di collaborazione in corso da molti anni e dell'esperienza maturata dal CReVIF nell'ambito della farmacovigilanza. Un'importante iniziativa volta a migliorare le conoscenze degli operatori coinvolti nella sorveglianza delle reazioni avverse è stata l'organizzazione del **Primo Corso**

Regionale di Farmacovigilanza (22-24 febbraio 2008, v. programma allegato), che ha visto la partecipazione attiva di tutti i referenti aziendali e regionali per la vigilanza sui farmaci, per la vigilanza sui dispositivi medici e per la gestione del rischio clinico, ma anche di numerosi altri professionisti a vario titolo interessati al tema della sicurezza dei farmaci. Diverse sono state le tematiche affrontate, tra cui il concetto di rischio, il *causality assessment* e i processi di imputabilità, la farmacovigilanza nel caso dei vaccini, la valutazione del rapporto rischio-beneficio dei farmaci, nonché lo scenario nazionale ed europeo in materia di farmacovigilanza. Per una lettura più approfondita del programma, si rimanda all'allegato riportato in fondo al presente rapporto.

Analisi delle segnalazioni

Nel corso del 2007 sono state effettuate 629 segnalazioni di reazioni avverse da farmaci, con una leggera diminuzione rispetto alle 661 del 2006 (5,08%). Nella tabella 1 è riportato il confronto 2007 vs 2006 del numero di segnalazioni e delle segnalazioni gravi per tutte le regioni italiane.

Per quanto riguarda il numero di segnalazioni per Azienda, l'AUSL di Modena ha prodotto il maggior numero di segnalazioni (129 segnalazioni), mentre l'Istituto Ortopedico Rizzoli ha effettuato una sola segnalazione.

Questi dati suggeriscono l'opportunità di iniziative specifiche per elevare il livello di attenzione alla farmacovigilanza in una regione con un buon livello sanitario di valenza nazionale.

Nella Figura 1 è riportato il confronto per singole Aziende per il biennio 2006-2007, mentre nella Figura 2 abbiamo evidenziato l'andamento delle segnalazioni dal 1999 al 2007. Quest'ultimo grafico dimostra come il numero di segnalazioni sia progressivamente calato nel corso degli ultimi anni, con un piccolo aumento nel 2006.

Figura 1. Numero di segnalazioni per Azienda: confronto 2006-2007

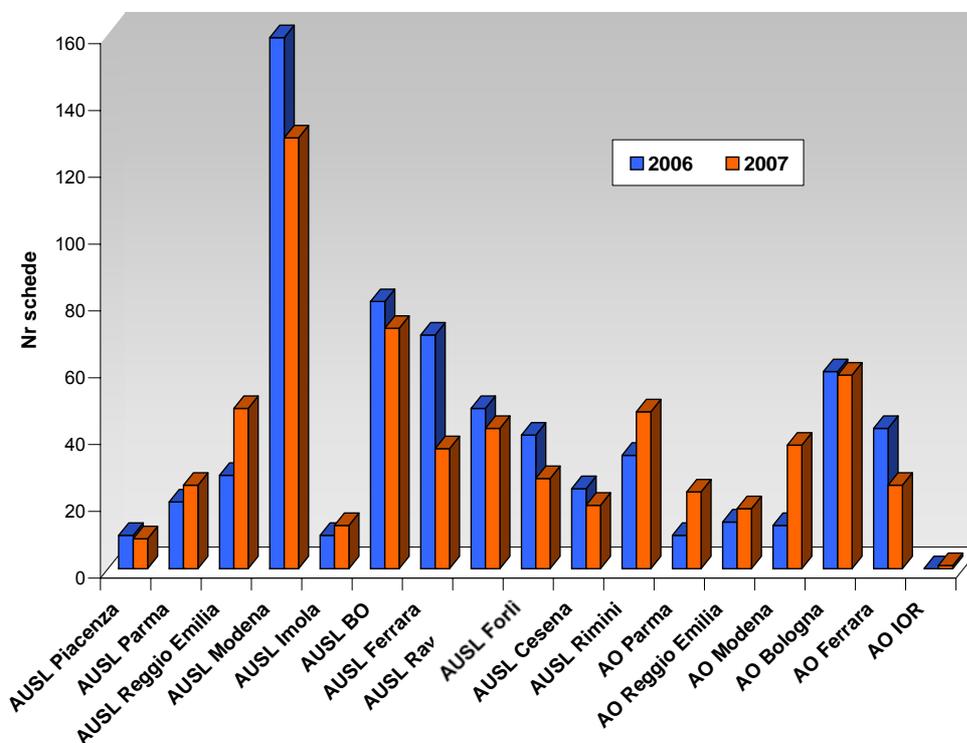


Tabella 1. Confronto del numero di segnalazioni 2007 vs 2006 delle Regioni italiane

Regione	Nr Segnalazioni 2006	% gravi 2006	Nr Segnalazioni 2007	% gravi 2007	Δ Nr segnalazioni 2007-2006
Abruzzo	124	41	149	25	17%
Veneto	907	25	1069	19	15%
Calabria	51	45	51	33	0%
Campania	183	50	272	59	33%
Emilia Romagna	676	24	629	29	-7%
Friuli V. Giulia	129	30	235	15	45%
Lazio	162	47	311	26	48%
Liguria	143	24	132	30	-8%
Lombardia	1921	34	3459	25	44%
Marche	109	25	167	28	35%
Molise	3	67	8	88	63%
P.A. Bolzano	30	47	20	35	-50%
P.A. Trento	101	19	133	29	24%
Piemonte	240	27	353	29	32%
Puglia	235	53	270	41	13%
Sardegna	176	34	180	28	2%
Sicilia	473	36	494	30	4%
Toscana	918	25	1561	24	41%
Umbria	62	50	69	57	10%
Valle D'aosta	4	50	15	13	73%
Basilicata	31	13	48	17	35%
Totale	6726	32	9665	26	30%

N.B. L'accesso al sistema per l'acquisizione dei dati è avvenuto in data 09 aprile 2008. Ad oggi (luglio 2008), per il ritardo nella immissione dei dati nella rete nazionale, il numero di segnalazioni per l'Emilia Romagna è superiore (661 vs 629), riducendo così la differenza percentuale rispetto al 2006 da -7% a -2%.

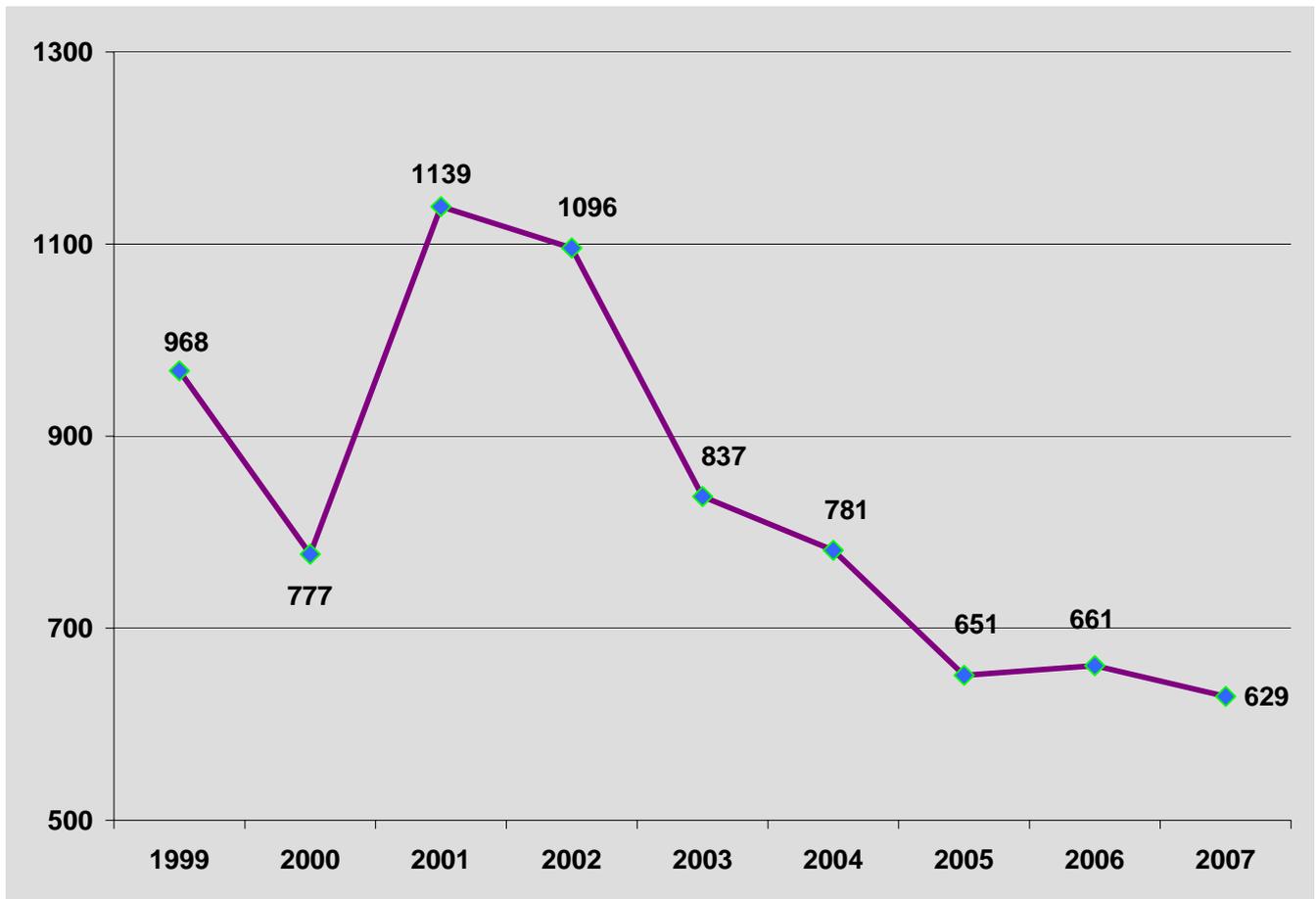


Figura 2. Andamento del numero di segnalazioni dal 1999 al 2007

Nella figura 3 è riportata la distribuzione del numero di segnalazioni per classe di età e per sesso e il maggior numero di ADR interessa la fascia di età compresa tra zero e nove anni, di cui il 38% delle segnalazioni pervenute nel corso del 2007 ha riguardato ADR da vaccini.

Questi dati mettono in evidenza come i bambini si confermino ancora una popolazione poco studiata per quanto concerne l'uso razionale dei farmaci, probabilmente anche a causa della loro mancata inclusione nelle sperimentazioni cliniche che precedono la commercializzazione dei farmaci (da gennaio 2007 l'EMeA ha emanato nuove direttive in merito alla autorizzazione delle indicazioni pediatriche, per i dettagli si rimanda a <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/regulation.htm>). La mancanza di studi, e spesso di indicazioni espressamente rivolte all'età pediatrica, favorisce il ricorso all'utilizzo off-label dei medicinali, con percentuali d'uso riportate in letteratura che vanno dal 66% al 39% rispettivamente in ambito ospedaliero e sul territorio (Schirm E, Tobi H, van Puijenbroek EP, Monster-Simons MH, de Jong-van den Berg LT. Reported adverse drug reactions and their determinants in Dutch children outside the hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 159-65). Nel caso delle terapie farmacologiche pediatriche, le segnalazioni spontanee forniscono un

contributo ancor più rilevante in quanto aumentano le limitate conoscenze sulla tollerabilità e sulla sicurezza dei farmaci in questa fascia d'età.

Per quanto riguarda la distribuzione per sesso, anche per il 2007 la maggior parte delle segnalazioni ha coinvolto la popolazione di sesso femminile (rapporto femmine/maschi = 1,3; ADR maschi = 43, 2%; ADR femmine = 56,7%)^{1,2,3,4}.

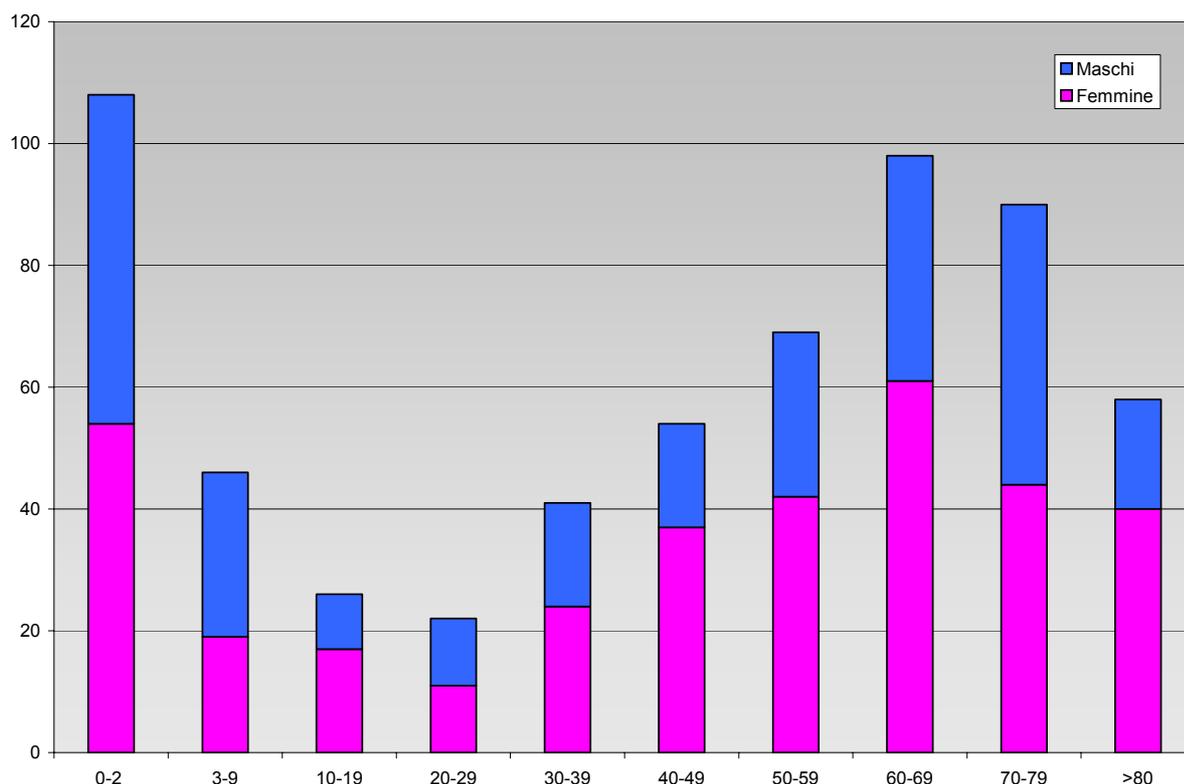


Figura 3. Numero di segnalazioni per sesso e fascia di età

I medici ospedalieri, gli specialisti e i medici di medicina generale rappresentano la fonte di segnalazione principale (Figura 4), seguiti dai medici dei distretti sanitari e dai farmacisti.

1 Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H, Fooladi A. Gender differences in adverse drug reactions: analysis of spontaneous reports to a Regional Pharmacovigilance Centre in France. *Fundam Clin Pharmacol*. 2002 Oct;16(5):343-6.

2 Drici MD, Clement N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. *Drug Saf*. 2001;24(8):575-85.

3 Miller MA. Gender-based differences in the toxicity of pharmaceuticals--the Food and Drug Administration's perspective. *Int J Toxicol*. 2001 May-Jun;20(3):149-52.

4 Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(6):349-51.

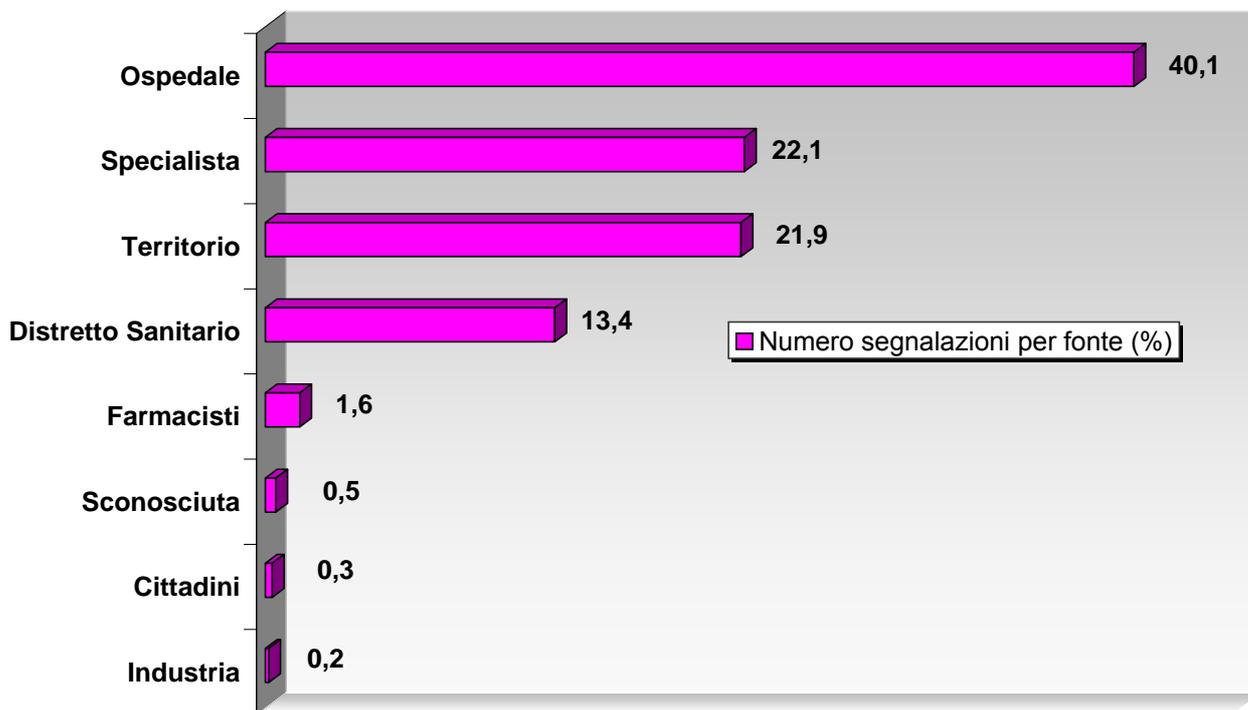


Figura 4. Distribuzione percentuale della fonte di segnalazione per l'anno 2007

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

- 14,9 ADR / 100.000 abitanti (4.223.591 abitanti*);
- 5,3 ADR / 100 medici (11.938 medici*).

(Fonte: *Regione Emilia Romagna aggiornati al 2006).

Per quanto riguarda il tasso di segnalazione e il numero dei medici con almeno una segnalazione, si nota una estrema variabilità tra le singole aziende. La quota di medici della regione con almeno una segnalazione di ADR è di poco superiore al 3,2% (rispetto al 5% nel 2006). L'esperienza internazionale suggerisce che un sistema di farmacovigilanza per essere efficiente deve avere un tasso annuale di 30 segnalazioni per 100.000 abitanti, con una percentuale di ADR gravi almeno del 30% e deve coinvolgere almeno il 10% dei medici (*Meyboom et al, Drug Safety, 1999*).

Diversi studi hanno dimostrato la scarsa attitudine dei medici di medicina generale e dei medici ospedalieri alla segnalazione spontanea, e sono concordi nell'attribuire tale fenomeno a diverse cause, tra cui la scarsità di tempo che porta il medico a dedicare il tempo lavorativo di cui dispone ad altre attività, la convinzione che occorra segnalare ADR per le quali si ha la certezza del nesso di causalità con il farmaco, il timore di conseguenze medico-legali, la mancata

conoscenza delle norme che regolamentano la FV nel nostro Paese, ed altri ancora (*Attitudes to reporting adverse drug reactions in Northern Sweden*. Eur J Clin Pharmacol 2000;56:729-32). Nasce quindi la necessità di nuove strategie di intervento per migliorare il sistema di farmacovigilanza in Italia, attraverso iniziative di sensibilizzazione che rendano i medici consapevoli dell'importanza della segnalazione spontanea e del ruolo attivo che rivestono.

Tabella 2. Relazione numero segnalazioni/ abitanti/ medici

Azienda	ADR	Popolazione	N° medici	ADR per 100.000 abitanti	ADR per 100 medici	N° (e %) di medici segnalatori
Piacenza	9	278.366	751	3,2	1,2	8 (1,1)
Parma	25	420.056	679	6,0	3,7	19 (2,8)
Reggio Emilia	48	501.467	902	9,6	5,3	29 (3,2)
Modena	129	670.167	1409	19,2	9,2	74 (5,3)
Imola	13	125.903	327	10,3	4,0	7 (2,1)
Bologna	72	828.779	1993	8,7	3,6	53 (2,7)
Ferrara	36	353.304	748	10,2	4,8	23 (3,1)
Ravenna	42	373.446	1064	11,2	3,9	24 (2,3)
Forlì	27	180.623	495	14,9	5,5	8 (1,6)
Cesena	19	197.370	558	9,6	3,4	15 (2,7)
Rimini	47	294.110	754	16,0	6,2	33 (4,4)
AO PR	23		382		6,0	14 (3,7)
AO RE	18		376		4,8	15 (4)
AO MO	37		338		10,9	8 (2,4)
AO BO	58		646		9,0	35 (5,4)
AO FE	25		364		6,9	16 (4,4)
AO IOR	1		152		0,7	1 (0,7)
TOTALE	629	4.223.591	11.938	14,9	5,3	382 (3,2%)

Azienda	ADR	Posti Letto	Nr ADR x 1000 Posti letto
AO PR	23	1359	16,9
AO RE	18	896	20,1
AO MO	37	774	47,8
AO BO	58	1547	37,5
AO FE	25	890	28,1
AO IOR	1	300	3,3

Delle 629 segnalazioni giunte nel 2007, il 29% (corrispondente a 185 segnalazioni) ha riguardato eventi classificabili come gravi (Tabella 3). Per l'attribuzione della gravità si è fatto riferimento sia alla selezione di una delle voci del campo N° 8 della scheda unica (morte, ospedalizzazione, invalidità grave o permanente, pericolo di vita) sia alla natura dell'evento avverso che può essere di per sé grave, secondo i criteri stabiliti dall'OMS.

Il dato percentuale relativo alla gravità delle ADR segnalate nel 2007 è superiore a quello dell'anno precedente (29% vs 25%). Da evidenziare che, rispetto alle regioni con maggior numero di segnalazioni, la percentuale di ADR gravi in Emilia Romagna è superiore a quella delle altre regioni (dal 19% del Veneto al 25% della Lombardia; Fonte: banca dati AIFA, accesso il 6 maggio 2008).

Tabella 3. Segnalazioni 2007 e relative percentuali di ADR gravi

Azienda	N° ADR	ADR Gravi	% Gravi
PC	9	4	44%
PR	25	5	20%
RE	48	7	15%
MO	129	29	22%
IMOLA	13	0	0%
BO*	72	20	28%
FE*	36	12	33%
RA*	42	10	24%
FO	27	5	19%
CESENA*	19	5	26%
RN	47	12	26%
AO PR	23	15	65%
AO RE	18	9	50%
AO MO*	37	17	46%
AO BO**	58	28	48%
AO FE	25	7	28%
AO IOR	1	0	0%
TOTALE	629	185	29%

* di cui 1 mortale

** di cui 2 mortali

Tra le segnalazioni gravi riportate in tabella, 7 si riferiscono ad ADR ad esito mortale. Nella tabella 4 è riportato uno schema riassuntivo delle caratteristiche delle sospette ADR ad esito letale. Il segnalatore ha ritenuto che la morte del paziente potesse essere correlata all'assunzione del farmaco (il farmaco potrebbe aver contribuito) in un unico caso, mentre in altri 2 casi non è stato possibile valutare il nesso di causalità tra farmaco e reazione per mancanza di informazioni. Solo una delle ADR che hanno determinato l'esito letale non è riportata nella scheda tecnica della

specialità medicinale di riferimento (fonte: REFI 2007): si tratta dell'arresto cardiaco che un uomo di 66 anni ha avuto in seguito all'assunzione dell'associazione levodopa/carbidopa per il trattamento del morbo di Parkinson, tuttavia il paziente assumeva altri farmaci in concomitanza per cui non è possibile stabilire con certezza il ruolo che ha avuto il farmaco sulla morte del paziente.

Nel caso della paziente di 80 che in seguito all'assunzione di amiodarone ha sviluppato una epatite tossica, il medico ha ritenuto probabile (processo di imputabilità utilizzato: Naranjo) l'associazione tra farmaco e ADR, tuttavia la morte è avvenuta per scompenso cardiaco nonostante alla sospensione del farmaco i parametri epatici della paziente fossero rientrati nella norma. Il segnalatore attribuisce quindi il decesso della paziente alla condizione clinica di base della donna (ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, pregresso IMA, scompenso ventricolare, aritmia, diabete mellito, BPCO) piuttosto che alla reazione avversa.

Tabella 4. Sospette ADR ad esito letale nell'anno 2007

Azienda	Età	Sesso	Descrizione ADR	Principio attivo	Effetto noto	Commento del segnalatore sulla causa della morte
ASL MO ¹	47	M	Shock settico da candida Krusei, arresto cardiocircolatorio, insufficienza respiratoria in polmonite ed insufficienza renale	adalimumab	Si	Possibile contributo del farmaco
ASL FE ²	80	F	Epatite tossica	amiodarone	Si	Non dovuta al farmaco
ASL BO ³	66	M	Arresto cardiaco	levodopa + carbidopa	No	Non dovuta al farmaco
AO BO	63	F	Difficoltà respiratoria, edema laringeo, crisi di assenza con morsicatura lingua.	iomeprolo	Si	Dovuta alla reazione
ASL CESENA ⁴	73	F	Aplasia midollare, epatite acuta colestatica	ticlopidina	Si	Nessun commento riportato
AO BO ⁵	85	F	Allungamento del QT con arresto cardiaco fatale da possibile reazione idiosincrasica	domperidone	Si	Dovuta alla reazione
ASL RA	75	F	Acidosi lattica irreversibile, stato di shock, insufficienza multiorgano	Metformina	Si	Nessun commento riportato

Farmaci concomitanti

¹ ciclosporina, infliximab, etanercept

² furosemide, amoxicillina + acido clavulanico, nadroparina calcica, potassio canrenoato, digossina, lansoprazolo

³ buprenorfina, lansoprazolo, lorazepam, trazodone, etoricoxib, potassio aspartato acido + magnesio aspartato acido

⁴ metformina + glibenclamide, amlodipina, ramipril, doxazosin

⁵ idroclorotiazide + spironolattone, potassio aspartato acido + magnesio aspartato acido

Come si evince dalla tabella 3 delle ADR ad esito letale, molto spesso nella scheda di segnalazione sono presenti, oltre ai farmaci sospetti, diversi altri farmaci concomitanti. La presenza di più farmaci può rappresentare di per sé un rischio aumentato di reazioni avverse a causa del fenomeno crescente delle interazioni farmacologiche.

Il tema delle **interazioni tra farmaci** è molto ampio e va al di là dello scopo di questo rapporto, tuttavia **è bene ricordare che**:

➡ per interazione tra farmaci si intende una modificazione qualitativa e quantitativa dell'azione di un farmaco causata da altri farmaci contemporaneamente presenti nell'organismo;

➡ le interazioni tra farmaci rappresentano una causa evitabile di risposte dannose per l'organismo;

➡ il rischio di interazioni tra farmaci clinicamente significative tende ad aumentare sia per la maggiore disponibilità di nuove molecole nell'armamentario terapeutico sia perché aumenta il numero di individui esposti a più farmaci contemporaneamente, con conseguenze impreviste rispetto agli effetti noti dei farmaci assunti singolarmente;

➡ è bene tener presente che non tutte le interazioni farmacologiche sono clinicamente rilevanti: alcune hanno interesse solo conoscitivo e non influenzano la condotta terapeutica;

➡ al fine di ridurre al minimo la possibilità di significative interazioni tra farmaci è opportuno individuare i soggetti ad alto rischio, come anziani e malati critici, individuare i farmaci ad alto rischio, come gli inibitori e gli induttori enzimatici ed evitare quando possibile le politerapie.

Infine, data l'impossibilità di tenere a mente le numerosissime interazioni tra farmaci sarà indispensabile saper consultare gli strumenti opportuni (schede tecniche, compendi, testi di farmacologia, banche dati, letteratura) o avvalersi della consulenza di operatori esperti quali i farmacisti ospedalieri, per prendere decisioni cliniche appropriate.

Completezza delle informazioni

La maggior parte delle schede pervenute nel 2007 conteneva tutte le informazioni necessarie per stabilire il nesso di causalità tra farmaco e ADR.

La scelta di tali criteri è stata fatta sulla base delle indicazioni fornite dalla OMS sulla modalità di attribuzione del nesso di causalità (<http://www.who-umc.org/graphics/4409.pdf>).

La Tabella 5 riporta la suddivisione delle segnalazioni in base alla relazione di causalità con i relativi valori percentuali, solo il 2% delle schede pervenute (nel 2005 tale valore era pari al 4%) è risultata dal punto di vista dell'imputabilità come ADR dubbia o non classificabile a causa della mancanza di informazioni nella scheda.

Questo dato conferma quanto detto in precedenza e cioè la buona qualità delle segnalazioni caratterizzate da una maggiore completezza delle informazioni.

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

Relazione causale OMS	n	%
Certa	10	2%
Probabile	232	37%
Possibile	369	59%
Dubbia	11	2%
Non classificabile	7	1%
Totale	629	100%

Analisi delle segnalazioni delle ADR da vaccini

Nel corso del 2007 sono pervenute 238 schede di segnalazione di ADR da vaccini (vs 283 nel 2006), il 37,8% del totale (vs 42% del 2006). Nella figura 5 è riportato l'andamento del numero di segnalazioni da vaccini e da farmaci dal 2000 al 2007, da cui emerge che il numero delle segnalazioni da farmaci è andato incontro a variazioni ascrivibili a vari fattori (il picco 2001-2002 per il caso cerivastatina, il calo dopo il 2003 per la modifica della normativa, che esentava dal segnalare ADR note non gravi), mentre nel caso dei vaccini la variabilità del numero di segnalazioni è rimasta sempre contenuta entro un intervallo ristretto.

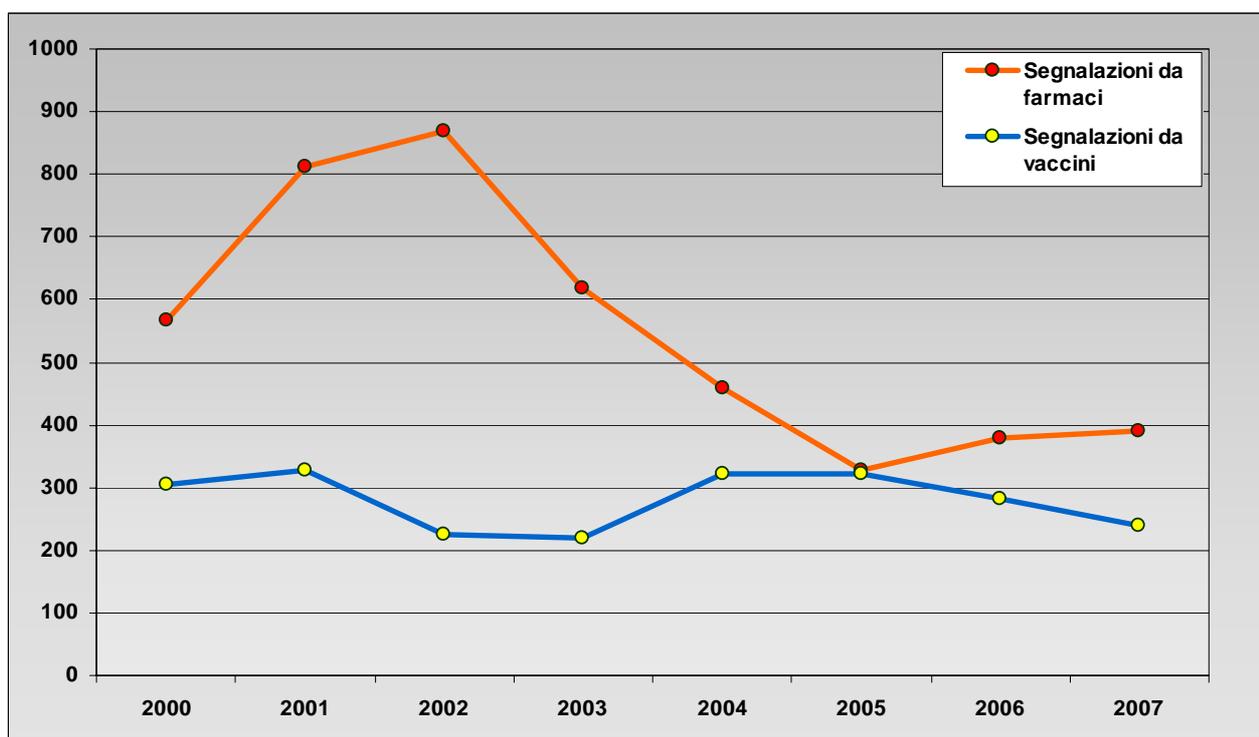


Figura 5. Andamento del numero di segnalazioni per farmaci e vaccini nel periodo 200-2007

Nella tabella 6 sono riportati i vaccini più segnalati con la percentuale delle segnalazioni gravi. Nella quasi totalità dei casi le reazioni avverse da vaccini sono note e riguardano reazioni locali relative al sito di somministrazione (edema, dolore, rossore, tumefazione) e reazioni sistemiche tipo orticaria, esantema oppure a livello del sistema nervoso centrale, forse le più preoccupanti, tipo crisi convulsive. È possibile che la riferita gravità derivi dalla misura di ospedalizzazione precauzionale del piccolo paziente, piuttosto che dalla entità della manifestazione.

Si fa presente che sul sito www.farmacovigilanza.org è stata inserita una nuova ed interessante sezione riguardante la **vaccinovigilanza** che contiene informazioni aggiornate provenienti da fonti nazionali e internazionali riguardanti la sorveglianza delle reazioni avverse da

vaccini. Per approfondimenti si rimanda alla pagina web <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/pezzabarzi/corso2.htm>

Tabella 6. Graduatoria dei vaccini con maggior numero di segnalazioni nel 2007

Vaccini	Nr segnalazioni	Nr gravi	% gravi
vaccino DTP adsorbito + vaccino epatitico B + vaccino inattivato della poliomielite + vaccino Haemophilus influenzae B coniugato	71	9	12,7%
vaccino pneumococcico polisaccaridico	67	9	13,4%
vaccino vivo del morbillo, della parotite e della rosolia	40	10	25%
vaccino difterico, tetanico e pertossico acellulare	38	4	10,5%
vaccino difterico e tetanico adsorbito per adulti	33	5	15,2%
vaccino meningococcico gruppo C coniugato con Corynebacterium diphtheriae	24	8	33,3%
vaccino inattivato dell'influenza preparato con l'antigene di superficie	19	5	26,3%
vaccino tetanico adsorbito	9	0	0,0%
vaccino inattivato dell'influenza	5	3	60%
vaccino dell'epatite B (DNAr)	5	0	0%
vaccino vivo della febbre gialla	5	0	0%
vaccino del Papillomavirus umano*	3	2	66,7%
vaccino inattivato adsorbito dell'epatite A	2	0	0%
vaccino inattivato dell'influenza preparato con virus frammentati	2	1	50%
vaccino epatitico A + vaccino epatitico B	1	0	0%



* Nel gennaio 2008, l'EMA ha emanato un comunicato stampa per due casi sospetti di decesso durante la somministrazione del vaccino quadrivalente contro il virus del papilloma umano. I due casi si sono verificati in Austria e in Germania e non è stata stabilita la correlazione con la somministrazione del vaccino. Il comunicato precisa che in Europa sono state trattate circa 1,5 milioni di pazienti¹. Al di là di questi casi limite, sembra che tale vaccinazione comporti una serie di ADR che in molti casi hanno compromesso la prosecuzione del ciclo vaccinale (dolore di forte intensità, broncospasmo, gastroenterite, ipertensione ed emorragia vaccinale). D'altra parte, trattandosi di un vaccino in commercio da poco è probabile che il suo profilo di sicurezza continui ad essere modificato.

Nella Regione Emilia-Romagna, dalla primavera 2008 è in atto una campagna vaccinale gratuita contro il virus del papilloma umano rivolto alle dodicenni; tale evento deve rappresentare l'occasione per fornire una utile collaborazione al progetto nazionale di sorveglianza sugli eventi avversi al quale la Regione ha aderito. La scheda tecnica dei vaccini antipapilloma ricorda che la durata della protezione conferita non è attualmente nota. Una efficacia protettiva prolungata è stata osservata per un periodo di poco superiore a 4 anni dopo il completamento del ciclo di 3 dosi². Si attendono i risultati di studi di follow-up. È in corso una discussione sulla opportunità di intraprendere la vaccinazione di massa³⁻⁴. La discussione si basa sulle seguenti considerazioni: il contributo del cancro della cervice al totale dei tumori femminili è molto modesto, e quindi il rapporto costo-efficacia della vaccinazione appare sfavorevole; il progressivo miglioramento delle condizioni sociali e sanitarie delle donne potrebbe determinare una sovrastima dei benefici attesi da questa vaccinazione; benché l'effetto protettivo del vaccino verso le lesioni precancerose indotte dai ceppi virali sia riconosciuto, è ipotizzabile che la pressione selettiva creata dalla vaccinazione contro alcuni ceppi, determini la selezione di ceppi oncogeni verso cui il vaccino non è efficace. Infine, occorre aggiungere la riflessione che, senza una campagna educativa appropriata, la vaccinazione nei confronti di questa singola infezione sessualmente contratta potrebbe essere erroneamente intesa come una protezione dal complesso delle infezioni sessuali con conseguente abbandono di altri tipi di cautele.

1 EMA/37479/2008 – 24 January 2008

2 Riassunto Caratteristiche del Prodotto (Gardasil®). www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/H-703-PI-it.pdf

3 Dialogo sui farmaci. Comunicato stampa del 12/03/08. Dubbi sulla vaccinazione HPV. Pagine 1-2

4 Ohri LK. HPV vaccine: immersed in controversy. *Ann Pharmacother* 2007;41:1899-1902

Analisi delle segnalazioni delle ADR da farmaci

La gran parte delle segnalazioni di ADR da farmaci riguarda molecole di largo consumo come antibiotici, antiaggreganti e antiinfiammatori ma anche farmaci riservati a categorie ristrette di pazienti (come l'infliximab nell'artrite reumatoide o nel morbo di Crohn) e nuovi antitumorali. Nel caso dell'acido zoledronico, la più ampia percentuale di ADR gravi è da ascrivere alla risonanza data al fenomeno della osteonecrosi mascellare/mandibolare da bifosfonati. Nella Tabella 7 sono riportate i principi attivi con più segnalazioni con le corrispondenti percentuali di segnalazioni gravi. La Tabella 8 riporta le ADR gravi dei farmaci con maggior numero di segnalazioni.

Tabella 7. Segnalazioni per gruppo ATC V livello

Principio attivo	Nr segnalazioni	Nr gravi	% gravi
iomoprolo	28	9	32,1
levofloxacina	15	4	26,7
infiximab	12	7	58,3
ticlopidina	11	5	45,5
acido zoledronico	9	7	77,8
docetaxel	8	1	12,5
simvastatina	7	3	42,9
clopidogrel	7	4	57,1
moxifloxacina	7	0	0,0
metotrexato	6	3	50,0
ceftriaxone	6	2	33,3
erlotinib	6	2	33,3
etanercept	6	4	66,7
acido ranelico	6	1	16,7
amiodarone	5	4	80,0
diclofenac	5	4	80,0
ketoprofene	5	2	40,0
sodio ferrigluconato	5	1	20,0
tamoxifene	5	0	0,0
amoxicillina + acido clavulanico	5	3	60,0
etoricoxib	5	1	20,0
adalimumab	5	3	60,0

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

S = Sì N = No

Principio attivo	Descrizione ADR (Secondo la terminologia WHO)	Gravità	Effetto noto
Iomeprolo (Iomeron, 150, 300, 350)	arresto respiratorio	S	S
	arrossamento cutaneo	S	S
	assenza	S	S
	broncospasmo	S	S
	dispnea	S	S
	edema della laringe	S	S
	eritema	S	S
	ipotensione	S	S
	laringospasmo	S	S
	orticaria	S	S
	pomfi	S	S
	rinite	S	S
	shock anafilattico	S	S
Levofloxacina (Tavanic, Levoxacin)	angioedema	N	S
	debolezza muscolare: aggravamento	N	S
	dermatite	N	S
	dispnea	N	S
	edema delle labbra NS	N	N
	edema facciale	N	S
	epatite acuta	S	S
	mialgia	S	S
	orticaria	N	S
	parestesia peri-orale	N	S
	pomfi	N	S
	porpora	S	S
	tendine Achille: lesione	S	S
Infliximab (Remicade)	broncopolmonite	S	S
	cardiomiopatia ischemica	S	S
	cute: tumore maligno	N	N
	dispnea	N	S
	edema della glottide	S	S
	eritema	N	S
	eruzione pustolosa	N	S
	infarto miocardico	S	S
	insufficienza cardiaca sinistra	S	S
	iperpiressia	S	S
	polmonite batterica da gram negativi	S	S
	sensazione di soffocamento	S	S
	sudorazione: aumento	N	S
tremore	S	S	
vomito	S	S	

Ticlopidina (Tiklid, Ticlopidina doc)	aplasia midollare	S	S
	diarrea	N	S
	disgeusia	N	N
	epatite colestatica	S	S
	esantema maculo-papulare	N	S
	leucopenia	S	S
	malessere	S	S
	neutropenia	S	S
Acido zoledronico (Zometa)	metrorragia	N	N
	osteonecrosi	S	S
Docetaxel (Taxotere)	arrossamento cutaneo	N	S
	deambulazione: difficolta'	S	S
	dispnea	N	S
	dolore addominale alto	S	S
	dolore dorsale	N	S
	dolore neuropatico	S	S
	dolore toracico	N	S
	edema facciale	N	S
	lipotimia	N	N
	parestesia	S	S
	vampate	N	S
	vomito	N	S
Simvastatina (Sivastin, Sinvacor, Simvastatina Rat.)	astenia	S	S
	dispnea	S	S
	dolore addominale	N	S
	dolore toracico	N	S
	edema degli arti inferiori	N	S
	epatite acuta	S	S
	esantema eritematoso	S	S
	insonnia	N	N
	insufficienza renale acuta	S	S
	malessere	N	S
	mialgia	N	S
	mioglobinuria	S	S
	miopatia	S	S
vertigine	N	S	
Clopidogrel (Plavix)	candidosi orale	S	S
	dolore addominale alto	S	S
	emorragia ns	S	S
	epatite colestatica	S	S
	esantema maculo-papulare	N	S
	herpes zoster	S	S
	neutropenia febbrile	S	S
	piastrine: diminuzione del numero	S	S
	porpora	S	S

	prurito	N	S
	rash cutaneo	N	S
	trombocitopenia	S	S
Moxifloxacina (Avalox)	accomodazione: alterazioni	N	S
	ambliopia	N	S
	arresto cardiaco	S	S
	arresto respiratorio	S	S
	cefalea	N	S
	diplopia	N	S
	epatite tossica	S	
	iperidrosi	N	S
	malessere	N	S
	orticaria	N	S
	QT: allungamento	S	S
	shock anafilattico	S	S
	tachicardia ventricolare	S	S
Metotrexato (Methotrexate, Metotressato Teva)	anemia	S	S
	aumento transaminasi NS	S	S
	bronchite	N	S
	cute: ulcerazioni	S	S
	danno epatocellulare	S	S
	infarto miocardico	S	N
	ipertensione	N	N
Ceftriaxone (Rocefin, Fidato)	arrossamento (flushing)	N	N
	colecisti: calcoli	N	N
	disfonia	N	S
	edema della glottide	S	S
	epatite acuta	S	S
	eruzione cutanea	N	S
	movimenti involontari	N	N
	orticaria	S	S
	prurito	N	S
	senso di gola stretta	N	S
tosse	N	S	
Erlotinib (Tarceva)	acne	N	S
	arrossamento cutaneo	N	S
	colite	N	S
	congiuntivite	N	S
	cute secca	N	S
	parestesia	S	N
	prurito	N	S
	pustolosi esantematica acuta generalizzata	S	S
	rash cutaneo	N	S
	sensazione di bruciore cutaneo	N	S

	infezione virale	S	N	
	ipertensione polmonare	S	S	
Etanercept (Enbrel)	orticaria	N	S	
	polmonite	N	S	
	scompenso miocardico	S	S	
	vaginite	S	S	
	anoressia	N	N	
	astenia	N	N	
	dermatite	N	S	
	edema localizzato	S	N	
	eosinofilia	N	N	
	eruzione cutanea	N	N	
Acido ranelico (Osseor, Protelos)	gengive: sanguinamento	N	S	
	malessere	N	N	
	pomfi	S	N	
	porpora	S	N	
	prurito	S	N	
	rash cutaneo	N	S	
	sonnolenza	N	N	
	stato confusionale	N	N	
	Amiodarone (Amiodar, Cordarone)	epatite acuta	S	S
		ipertiroidismo	N	S
ipotiroidismo		S	S	

Reazioni avverse gravi e non note

Uno degli obiettivi principali della segnalazione spontanea è acquisire nuove informazioni sulle reazioni gravi e inattese al fine di migliorare la conoscenza del profilo di rischio dei farmaci. Nelle tabelle seguenti vengono riportate tali reazioni suddivise per tutti i farmaci e per i vaccini, segnalate nel corso del 2007.

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

Principio attivo	Descrizione ADR (Secondo la terminologia WHO)	Gravità	ADR riportata in scheda tecnica
acido neridronico	discinesia orofacciale, dispnea, mialgia, spasticità muscolare	Si	No
acido ranelico	edema localizzato, pomfi, porpora	Si	No
cefazolina	arresto cardiaco, shock anafilattico	Si	No
desogestrel + etinilestradiolo	angioma, bilirubina: aumento	Si	No
efalizumab	broncopolmonite, congiuntiva: emorragia, insufficienza respiratoria	Si	No
erlotinib	parestesia	Si	No
etanercept	infezione virale	Si	No
gestodene + etinilestradiolo	emoperitoneo	Si	No
idroclorotiazide	dolore addominale alto, epatite acuta	Si	No
infiximab	infarto miocardico	Si	No
levodopa + carbidopa	arresto cardiaco	Si	No
memantina	leucopenia, piastrine: diminuzione del numero	Si	No
metotrexato	infarto miocardico	Si	No
miocamicina	emoperitoneo	Si	No
omeprazolo	anemia, insufficienza cronica del rene	Si	No
oxaliplatino	infarto miocardico, shock ipovolemici, urine: insufficiente volume	Si	No
pegfilgrastim	neutropenia: peggioramento	Si	No
sertralina	dermatite allergica, eosinofilia, polmonite	Si	No
sunitinib	peritonite	Si	No

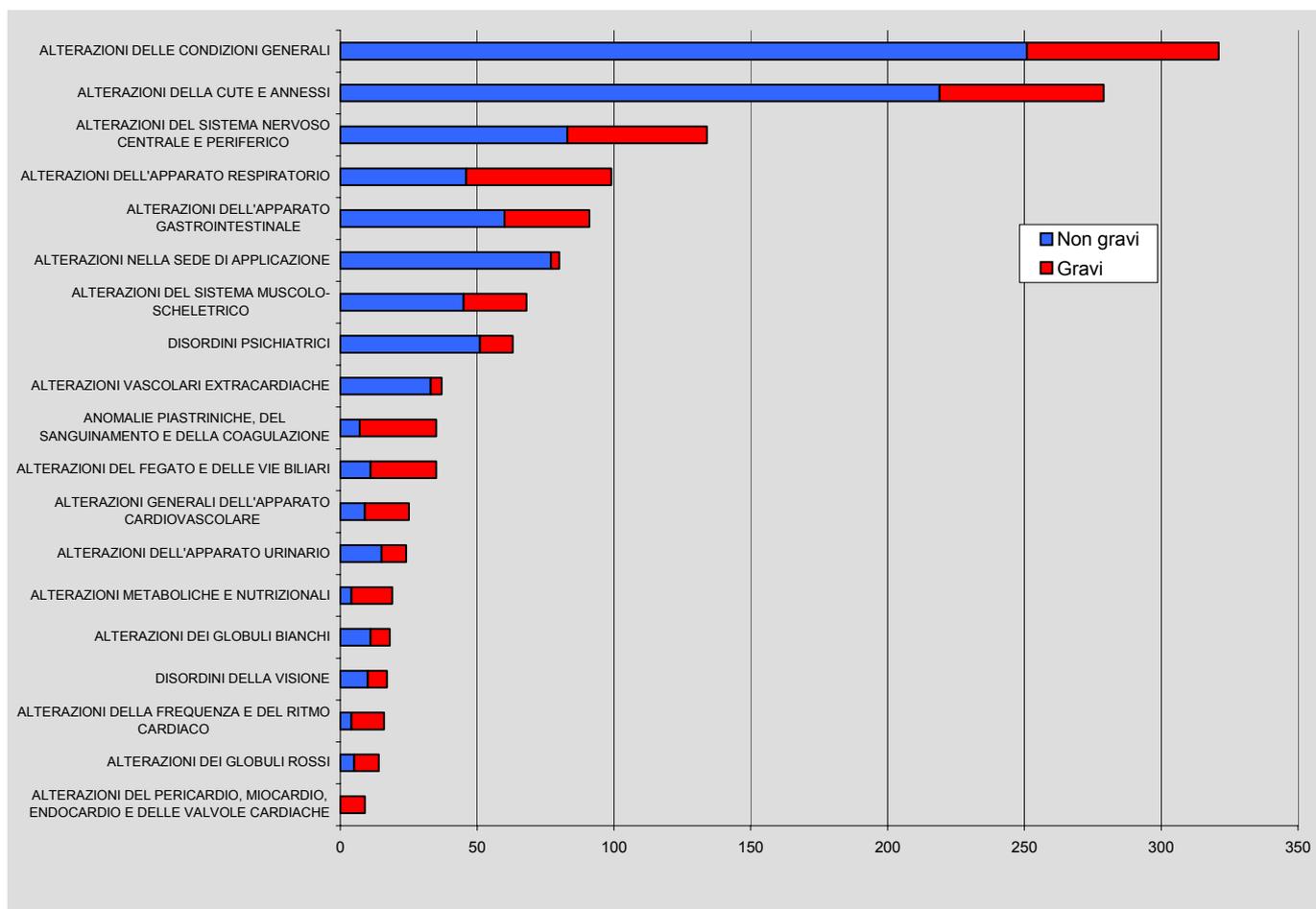
Tabella 9b. Dettaglio delle ADR gravi e inattese da vaccini.

Principio attivo	Descrizione ADR (Secondo la terminologia WHO)	Gravità	ADR riportata in scheda tecnica
vaccino del Papillomavirus umano	artralgia, cefalea, dispnea, dolore cervicale, mialgia, nausea, reazione nella sede applicazione	Si	No
vaccino DT adsorbito per adulti ed adolescenti	diabete mellito, iperpiressia, polidipsia	Si	No
vaccino DTP adsorbito + vaccino epatitico B + vaccino inattivato della poliomielite + vaccino Haemophilus influenzae B coniugato (al tossoide tetanico)	porpora trombocitopenica	Si	No
vaccino inattivato dell'influenza (antigene di superficie adiuvato)	anoressia, broncospasmo, difficoltà respiratoria, disgeusia, disturbo faringeo, epilessia, ipersalivazione, sincope	Si	No
vaccino inattivato dell'influenza preparato con l'antigene di superficie	formicolio cutaneo, infiltrato polmonare, sincope	Si	No
vaccino meningococcico gruppo C coniugato con Corynebacterium diphtheriae	diabete mellito, iperpiressia, polidipsia	Si	No
vaccino vivo del morbillo, parotite e rosolia	testicolo: patologie	Si	No

Distribuzione delle ADR per classe organo/sistema secondo l'OMS

Per quanto riguarda gli organi e apparati maggiormente interessati dalle reazioni avverse segnalate, la Figura 5 riporta le ADR gravi e non gravi suddivise per classe sistemico/organica. La maggior parte delle ADR si riferisce alle alterazioni delle condizioni generali e alle alterazioni della cute ed annessi, seguita dalle alterazioni del SN centrale e periferico.

Figura 5. ADR gravi e non gravi suddivise per classe organo/sistema.



Farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo

Dalla fine del 2003 è iniziata la pubblicazione della lista dei farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo (GU n.279 del 01/12/03), l'ultimo aggiornamento è stato emanato nel febbraio 2008 (aggiornamento n.9).

Lo scopo di tale monitoraggio intensivo è di definire meglio il profilo di sicurezza dei farmaci di nuova commercializzazione o di quelli per i quali è stato esteso e/o modificato l'ambito di impiego, colmando le inevitabili lacune della sperimentazione pre-registrativa (quali il limitato numero di pazienti, la selezione di essi, il periodo limitato di trattamento).

Nel grafico sottostante si riportano le segnalazioni da farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo rispetto alle segnalazioni da altri farmaci (dati espressi in percentuali).

La Tabella 10 riporta in dettaglio le ADR segnalate per i farmaci dell'aggiornamento n.9 del monitoraggio intensivo.

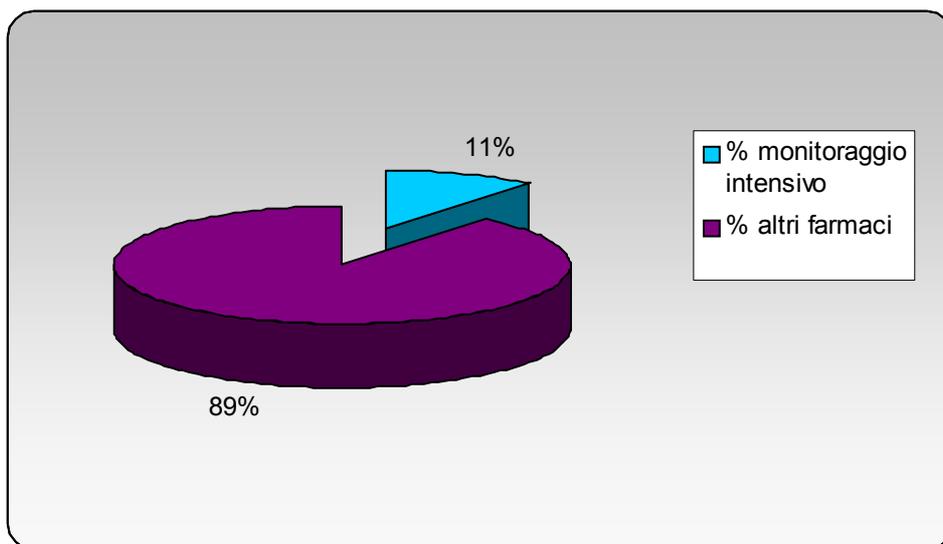


Tabella 10. Elenco delle ADR da farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo 2008

S = Sì N = No

Principio attivo	Descrizione ADR secondo l'OMS	Gravità	Effetti noti
acido alendronico + colecalciferolo	iperpiressia	N	S
acido ibandronico	aumento transaminasi NS	N	N
	dolore addominale alto	N	S
	porpora	S	N
	malessere	N	N
	stato confusionale	N	N
	sonnolenza	N	N
	prurito	S	N
	pomfi	S	N
acido ranelico	eruzione cutanea	N	N
	eosinofilia	N	N
	anoressia	N	N
	edema localizzato	S	N
	rash cutaneo	N	S
	dermatite	N	S
	astenia	N	N
	gengive: sanguinamento	N	S
acido zoledronico	osteonecrosi	S	S
	metrorragia	N	N
	dolore	N	S
	feci: presenza di sangue occulto	N	S
	infezione virale	N	S
	tosse	S	S
	shock settico	S	S
adalimumab	tubercolosi	S	S
	polipi al colon	N	S
	insufficienza renale NS	S	S
	arresto cardiaco	S	S
	insufficienza respiratoria	S	S
	piressia	S	S
bevacizumab	anemia	S	S
	infarto miocardico	S	S
	capogiro	N	S
	mialgia	N	S
	insonnia	N	S
duloxetina	stato confusionale	N	S
	attacco di panico	N	S
	alterazione dello stato di coscienza	N	S
	fotofobia	N	S
	insonnia	N	S
	artralgia	S	S
	sindrome simil-influenzale	N	S
	psoriasi: peggioramento	S	S
	orticaria	N	S
efalizumab	insufficienza respiratoria	S	N
	febbre	N	S
	broncopolmonite	S	N
	artralgia	N	S
	congiuntiva: emorragia	S	N

erlotinib	rash cutaneo	N	S
	sensazione di bruciore cutaneo	N	S
	pustolosi esantematica acuta generalizzata	S	S
	parestesia	S	N
	cute secca	N	S
	congiuntivite	N	S
	colite	N	S
	prurito	N	S
	acne	N	S
etanercept	infezione virale	S	N
	vaginite	S	S
	polmonite	N	S
	orticaria	N	S
	ipertensione polmonare	S	S
	scompenso cardiaco	S	S
etoricoxib	pressione arteriosa: aumento	N	S
	agitazione	N	S
	scompenso cardiaco	S	S
	malessere	N	S
	fibrillazione atriale	S	S
	edema periferico	N	S
	disorientamento	N	S
	capogiro	N	S
	angoscia	N	S
equilibrio: disturbi	N	S	
exemestane	dolore addominale alto	N	S
	fibromialgia	N	S
	nausea	N	S
	artralgia	N	S
infiximab	iperidrosi	N	S
	dispnea	S	S
	vomito	S	S
	tremore	S	S
	tosse	S	S
	sudorazione: aumento	S	S
	insufficienza cardiaca sinistra	S	S
	prurito	N	S
	polmonite lobare	S	S
	nausea	S	S
	iperpiressia	S	S
	sensazione di soffocamento	S	S
	broncopolmonite	S	S
	cute: tumore maligno	N	N
	eritema	N	S
	dispnea	N	S
	polmonite batterica da gram negativi	S	S
	edema della glottide	S	S
eruzione pustolosa	N	S	
infarto miocardico	S	S	
cardiomiopatia ischemica	S	S	

	prurito	N	S
	arrossamento cutaneo	N	S
ketorolac	tosse	N	S
	eritema	N	S
	edema palpebrale	N	S
	edema della glottide	N	S
	orticaria	N	S
	piastriane: diminuzione del numero	S	S
letrozolo	nausea	N	S
	anemia normocromica	N	S
	leucopenia	S	S
	orticaria	N	S
natalizumab	scotoma scintillante	N	S
	senso di costrizione toracica:		
	aggravamento	N	S
	dispnea	N	S
	arrossamento cutaneo	N	S
paclitaxel	astenia	n.s	S
	insonnia	n.s	S
	vertigine	n.s	S
	alterazione dell'umore	n.s	S
	confusione	n.s	S
	cefalea	n.s	S
pegvisomant	confusione	N	N
	alterazione dei movimenti ns	N	N
	dolore toracico	N	N
pioglitazone + metformina	muscolo: emorragia	S	S
	ipertensione	N	S
sorafenib	peritonite	S	N
	visione offuscata	N	S
sunitinib	dispnea	S	N
	nausea	S	N
	reazione nella sede applicazione	S	N
	dolore cervicale	S	N
	cefalea	S	N
	artralgia	S	N
	mialgia	S	N
	esantema vescicolare	N	S
telitromicina	nausea	N	S
	edema periorbitale	N	N
	prurito	N	S
	vomito	N	S
	orticaria	N	S
	feci molle	N	S
	febbre	N	S
	eruzione cutanea	N	S
	cefalea	N	S
	astenia	N	S
	pomfi	N	S
	malessere	N	S
	vaccino del Papillomavirus umano	stato confusionale	S
iperattività psicomotoria		S	S
rigidità muscolare		S	S
vaccino dell'epatite B (DNAr)	nausea	N	S
	edema periorbitale	N	N
	prurito	N	S
	vomito	N	S
	orticaria	N	S
	feci molle	N	S
	febbre	N	S
	eruzione cutanea	N	S
	cefalea	N	S
	astenia	N	S
pomfi	N	S	
malessere	N	S	
ziconotide	stato confusionale	S	S
	iperattività psicomotoria	S	S
	rigidità muscolare	S	S

Analisi dei segnali

Dal 2000 i dati delle segnalazioni delle ADR dell'Emilia Romagna confluiscono nel database del GIF. Uno degli scopi principali di questo accorpamento è quello di avere a disposizione un numero consistente di segnalazioni da cui fare emergere potenziali segnali, ovvero probabili associazioni causali tra farmaci e reazioni avverse non note precedentemente. Una delle metodologie statistiche utilizzate per l'analisi delle segnalazioni spontanee presenti nel database GIF prevede l'utilizzo del rapporto proporzionale di segnalazione (PRR). In particolare in questo tipo di analisi si utilizzano tabelle 2x2 che confrontano la proporzione di un data ADR del farmaco di interesse con l'analoga proporzione della stessa ADR segnalata per tutti gli altri farmaci. La significatività viene calcolata con il test χ^2 (chi-quadro) e possono essere stabiliti dei criteri per l'automatica generazione dell'allarme (es. $PRR > 3$; $\chi^2 > 5$, almeno tre segnalazioni). Quando l'ADR è un evento raro nella popolazione un piccolo numero di casi associati con un singolo farmaco (ad esempio tre casi) possono essere considerati un segnale di allarme. Di seguito, si riportano alcuni esempi di segnali e di relativi commenti emersi anche grazie alle segnalazioni prodotte in Emilia Romagna. Per una valutazione complessiva di tutte le segnalazioni del Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza per l'anno 2007, si rimanda al Resoconto GIF 2007 di prossima pubblicazione sul sito www.gruppogif.org.

Ticlopidina e polmonite (Tiklid® e generici)

La ticlopidina è un antiaggregante piastrinico ampiamente usato nella pratica clinica per prevenire ictus ed altri eventi trombotici in pazienti con disturbi cardiovascolari e cerebrovascolari. Gli effetti indesiderati maggiormente associati al suo utilizzo includono complicazioni ematologiche, gastrointestinali e a carico del fegato.

Nella banca dati del GIF sono pervenute nel 2006 alcune segnalazioni relative a casi di polmonite secondaria a neutropenia in pazienti trattati con ticlopidina. In letteratura sono riportati alcuni casi che associano l'utilizzo di ticlopidina alla possibile insorgenza di polmonite. Nonostante tale evento avverso non venga descritto come una diretta conseguenza della neutropenia, è probabile che le due reazioni siano correlate tra loro.

La terapia con ticlopidina può infatti causare neutropenia e quindi una depressione del sistema immunitario aumentando così il rischio di gravi infezioni che, in condizioni normali, non desterebbero alcuna preoccupazione (ad esempio un raffreddore può diventare facilmente una polmonite in un paziente immunodepresso con neutropenia).

Ad una paziente di 67 anni, non fumatrice, è stata diagnosticata una polmonite interstiziale 5 mesi dopo aver iniziato una terapia con ticlopidina, ma i primi sintomi erano stati avvertiti dalla paziente

già dopo 4 mesi. La tossicità polmonare in generale può essere dovuta sia a un effetto citotossico diretto del farmaco sia a una reazione allergica¹. Nel caso specifico appena descritto, gli autori attribuiscono l'insorgenza della polmonite interstiziale ad una reazione allergica dovuta all'assunzione della ticlopidina. La paziente infatti è risultata positiva all'LST (lymphocyte stimulation tests) e i suoi sintomi sono regrediti dopo interruzione della terapia con ticlopidina e somministrazione di prednisolone. Comunque, gli antiaggreganti piastrinici, quali ticlopidina e aspirina, stimolano l'attività dei neutrofili, aumentandone l'attivazione e l'aderenza, suggerendo così un loro possibile contributo nel danno polmonare.

Un uomo di 54 anni è stato trattato con ticlopidina in seguito a un infarto del miocardio. Sei mesi dopo aver iniziato la terapia che gli era stata prescritta, ha manifestato prurito e rash cutaneo. Dopo 8 mesi, una radiografia al torace ha evidenziato la presenza di noduli multipli. I dati di laboratorio indicavano la presenza di disfunzione epatica e di eosinofili nell'espettorato. Una volta interrotta l'assunzione di ticlopidina, le lesioni cutanee sono rapidamente migliorate e i noduli multipli completamente scomparsi. Tutto ciò ha portato alla conclusione che si sia trattato di polmonite indotta da ticlopidina².

Un altro caso riportato in letteratura è quello di una donna di 66 anni che è stata trattata con ticlopidina per la prevenzione primaria dell'insufficienza cardiaca. I primi sintomi comparsi quando la terapia è stata sospesa sono stati rash cutaneo e, due giorni dopo, shock settico, polmonite e neutropenia (600 cellule/mm³), con diminuzione del numero di piastrine, della conta degli eritrociti e dell'emoglobina. Non sono state necessarie trasfusioni. Una volta effettuato l'antibiogramma, la paziente è stata sottoposta ad una terapia antibiotica ed è stata dimessa dopo 38 giorni con normalizzazione dei valori di laboratorio³.

Sebbene la polmonite da ticlopidina sia raramente riportata in letteratura, secondo alcuni autori, si tratta di una reazione che per ragioni non note è sottosegnalata. Dato l'ampio utilizzo del farmaco, sarebbe opportuno monitorare la funzionalità polmonare al fine di individuare tempestivamente una reazione avversa grave ma potenzialmente reversibile nella maggior parte dei casi, se opportunamente trattata.

¹Nakamura R, Imamura T, Onitsuka H, Mishima K, Ishikawa T, Nagoshi T, Fujiura Y, Date H, Maeno M, Matsuo T, Koiwaya Y, Eto T. Interstitial pneumonia induced by ticlopidine. *Circ J.* 2002;66(8):773-6.

²Watanabe M, Machida K, Higashimoto I, Niina K, Kawabata M, Osame M. Multiple pulmonary nodules due to ticlopidine-induced pneumonitis. *Nihon Kogyaku Gakkai Zasshi* 1999; 37(10):841-5.

³Grabowski M, Barg W, Bielous-Wilk A, Kopec A, Chmielowicz B, Panaszek B. Transient pancytopenia due to ticlopidine - a case report. *Pol Arch Med Wewn.* 2005;114(4):974-7.

Pancreatite da citalopram (Elopram ®, Pramexyl ®, Frimaïnd ® e generici)

Il citalopram appartiene agli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) ed è autorizzato in Italia per il trattamento delle sindromi depressive endogene e per i disturbi d'ansia associati a crisi di panico con o senza agorafobia. Gli SSRI rappresentano ad oggi la terapia preferenziale per il trattamento della depressione in quando si ritiene che provochino, rispetto ai trattamenti di riferimento, effetti avversi transitori e meglio tollerabili. Le reazioni avverse più frequenti associate all'utilizzo di questi farmaci sono di entità lieve-moderata e comprendono nausea, anoressia, diarrea, insonnia, nervosismo, stato d'ansia, agitazione, diminuzione più o meno protratta della libido, ritenzione urinaria.

L'utilizzo del citalopram, e degli SSRI in generale, può però provocare reazioni avverse gravi, quali la sindrome serotoninergica, aritmie cardiache, angina instabile, la sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico, sintomi extrapiramidali gravi e complicazioni emorragiche.

Dall'analisi delle segnalazioni del 2007 sono pervenute nelle regioni aderenti al GIF 2 segnalazioni di pancreatite a seguito della somministrazione di citalopram. Nel primo caso il paziente ha manifestato un aumento delle amilasi pancreatiche e dolore addominale, mentre nel secondo caso la pancreatite è stata asintomatica e il paziente si è accorto della patologia solo dopo aver effettuato degli esami del sangue per una tachicardia sospetta.

La pancreatite è riportata in Italia come effetto indesiderato raro nella scheda tecnica di alcuni SSRI, mentre per quanto riguarda il citalopram solo l'FDA ha ritenuto necessario inserire tale reazione nell'RCP del farmaco.

Si riporta che l'incidenza della pancreatite da farmaci è circa del 2.5%. Alcuni farmaci più comunemente causa di pancreatite possono essere i farmaci antivirali, farmaci ipolipidemici, antipsicotici atipici, corticosteroidi e altri farmaci immunosoppressori, inibitori COX-2, FANS, aminosalicilati (mesalazina, sulfasalazina), antagonisti del recettore dell'angiotensina II, ACE-inibitori, antagonisti del recettore H-2. Tutti questi farmaci insieme, sono responsabili di oltre il 60% delle segnalazioni di pancreatite¹.

Da una ricerca condotta sulle principali banche dati è stato possibile reperire alcuni studi che hanno valutato la possibile associazione tra assunzione di SSRI ed insorgenza di pancreatite.

Il primo è stato uno studio caso-controllo effettuato sulle segnalazioni di reazioni avverse presenti nella banca dati della Organizzazione Mondiale Della Sanità (WHO). L'analisi non ha prodotto nessuna associazione positiva tra SSRI e pancreatite, ma come affermano gli autori, un risultato negativo non significa che non esistano reazioni avverse relativamente al citalopram, ma piuttosto che le segnalazioni non sono state numericamente rilevanti da produrre un dato statisticamente significativo. Inoltre, lo studio ha presentato alcune limiti, oltre a quelli propri della segnalazione spontanea (sottosegnalazione, misclassificazione), infatti non essendo stata fatta

una valutazione caso per caso delle segnalazioni in questione, non sono stati considerati alcuni fattori che possono essere causa di pancreatiti (consumo di alcol, infezioni, patologie autoimmunitarie, tumori, disturbi biliari ed esposizione a tossine virali)².

In un altro studio caso-controllo, l'uso di farmaci antidepressivi ha comportato un rischio doppio (OR 2,1; CI 1,2-3,7) nei pazienti che li assumevano, tuttavia il fumo di sigaretta e il consumo di alcol possono aver agito da fattori confondenti³.

In un altro studio condotto in tre ospedali della Danimarca per valutare se l'uso di SSRI potesse essere correlato all'insorgenza di pancreatite acuta, i soggetti sono stati divisi in gruppi diversi a seconda che al momento del ricovero in ospedale stessero o meno assumendo ancora SSRI. Dall'analisi è emersa una correlazione statisticamente significativa tra farmaco e reazione, tuttavia risultati analoghi si sono ottenuti anche per altre classi di farmaci antidepressivi, per cui gli autori non escludono che l'aumentato rischio sia correlato a fattori legati allo stile di vita dei soggetti depressi⁴.

In conclusione, pur non essendo possibile stabilire un'associazione causale tra assunzione di citalopram ed insorgenza di pancreatite, il coinvolgimento del farmaco dovrebbe essere preso in considerazione dopo l'esclusione di altre cause ragionevoli. Alla luce di queste considerazioni, e tenendo conto che la FDA ha già provveduto ad inserire la pancreatite nella sezione delle reazioni avverse della scheda tecnica del farmaco, sarebbe da valutare la possibilità di aggiornare le informazioni di sicurezza nelle schede tecniche dei medicinali a base di citalopram in Italia e in Europa.

¹Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, 2006;

²Hepatic injury and pancreatitis during treatment with serotonin reuptake inhibitors: data from the World Health Organization (WHO) database of adverse drug reactions, *Int Clin Psychopharmacol.* 2003;18(3):157-61;

³A Swedish case-control network for studies of drug-induced morbidity--acute pancreatitis, *Eur J Clin Pharmacol* (2002) 58; 275-283;

⁴ (Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study, *J Clin Psychopharmacol.* 2007; 27(3): 259-62);

Bifosfonati per os e osteonecrosi

(Esempi: Nerixia®, Clasteon®, Difosfonal®, Amidrox®, Pamidronato Teva®, Adronat®, Fosamax®)

I bifosfonati rappresentano un'importante classe di farmaci utilizzati nel trattamento di patologie metaboliche e oncologiche che coinvolgono l'apparato scheletrico (fratture patologiche, schiacciamenti vertebrali, radioterapia o interventi chirurgici all'osso, ipercalcemia neoplastica). Il loro meccanismo d'azione si basa sulla capacità di inibire il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti.

I bifosfonati più comunemente utilizzati in terapia sono: alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato e zoledronato. Mentre i primi tre vengono impiegati nella prevenzione ed

il trattamento dell'osteoporosi e nel morbo di Paget, pamidronato e zoledronato svolgono un ruolo nella prevenzione delle complicanze ossee e nel trattamento dell'ipercalcemia severa associata a mieloma multiplo o a metastasi ossee conseguenti a carcinoma mammario o prostatico.

Generalmente i bifosfonati sono ben tollerati e non causano effetti collaterali rilevanti; tra i più comuni: diarrea, nausea, dolori addominali, irritazione esofagea e gastrica.

Negli ultimi anni diverse segnalazioni hanno tuttavia descritto l'osteonecrosi della mandibola quale effetto avverso potenzialmente grave associato alla somministrazione cronica di tali farmaci. Sebbene nella maggior parte dei casi questo evento avverso si sia verificato in pazienti oncologici che assumevano pamidronato e/o zoledronato per via endovenosa, il numero di segnalazioni relative all'assunzione di alendronato per via orale, nel trattamento dell'osteoporosi, è in continua crescita. Infatti, nonostante l'alendronato venga somministrato a basse dosi ed abbia una scarsa biodisponibilità orale, il suo utilizzo è aumentato nell'ultima decade.

Uno studio retrospettivo ha coinvolto 98 pazienti con diagnosi di osteonecrosi della mandibola, 13 dei quali erano stati trattati con bifosfonati per via orale per la cura o la prevenzione dell'osteoporosi. Di questi 13 pazienti (tutte donne), 2 sono state escluse dallo studio perché avevano in passato ricevuto un trattamento con bifosfonati per ev. L'analisi finale è quindi stata condotta su 11 soggetti. La durata media di utilizzo dell'alendronato è stata di 4,1 anni (intervallo: 1,5-7 anni). L'osteonecrosi della mandibola è emersa dopo un intervento di chirurgia dentaria in 9 pazienti, mentre nei restanti 2 casi in seguito a utilizzo di protesi dentali non adatte. A tutte le pazienti è stata prescritta una terapia antimicrobica a lungo termine con amoxicillina o doxiciclina, mentre 7 di loro sono state sottoposte a procedure chirurgiche di lieve entità (i.e. levigamento/raschiamento). Dei 9 soggetti valutati dopo 6 mesi di follow-up, 3 erano guariti completamente, 1 era parzialmente guarito mentre i restanti 3 non avevano avuto miglioramenti. Il fumo potrebbe avere un effetto sinergico nella patogenesi della osteonecrosi della mandibola, le fumatrici accanite hanno infatti avuto una guarigione più difficoltosa.

In un altro studio con 119 casi di osteonecrosi, il tempo intercorso tra l'assunzione di alendronato e l'insorgenza dei primi sintomi è stato di 3 anni, in confronto ai 14,3 mesi registrati per il pamidronato e i 9,4 mesi per lo zoledronato¹.

La caratteristica collocazione dell'osteonecrosi indotta da bifosfonati nella cavità orale può essere attribuita ad alcuni elementi: uno dei principali fattori di rischio per l'osteonecrosi della mascella da alendronato, come da altri bifosfonati, è dato dalla durata della terapia, i pazienti maggiormente a rischio sono quelli trattati per più di 12 mesi. L'alendronato, analogamente a risedronato, pamidronato, acido zoledronico e ibandronato, è un aminobifosfonato in quanto contiene nella sua catena un gruppo nitrogeno che gli conferisce una maggiore potenza rispetto ai non-aminobifosfonati; esso rimane nello scheletro senza essere degradato per molto tempo: con un tempo di emivita che sembra essere superiore ai 12 anni.

I dati provenienti dalla letteratura suggeriscono che l'alendronato non si distribuisce in modo uniforme nello scheletro ma si concentra maggiormente nelle aree dove l'attività osteoclastica è più intensa². Inoltre, la maggiore esposizione della cavità orale all'ambiente esterno, permessa dal solco gengivale, può facilitare l'infezione dell'osso sottostante. Di conseguenza, le estrazioni dentarie o altre procedure invasive che richiedono una maggiore capacità riparativa e di rimodellamento dell'osso, aumentano il rischio di osteonecrosi, aggravato anche dalle proprietà anti-angiogenetiche dei bifosfonati. Infine, fattori patogenetici quali terapie (chemioterapia, radioterapia, steroidi) e/o patologie concomitanti predispongono maggiormente all'insorgenza di tali complicanze.

Un approccio ragionevole all'insorgenza di osteonecrosi della mandibola nei pazienti che assumono alendronato per periodi di tempo prolungati sembra essere quello di interrompere la loro assunzione prima e dopo un intervento di chirurgia dentaria elettivo. Due anni di terapia con 20 mg/die di alendronato, seguiti da 3 anni a 5 mg/die sopprimono il turn over osseo in modo irreversibile. Al contrario, alcuni autori³ sostengono che dopo 2 anni dalla sospensione di un trattamento con 2,5 mg/5 mg al giorno di alendronato, si verifici un aumento della densità ossea⁴. In ogni caso, senza ulteriori studi, non è ancora possibile stabilire quanto tempo prima un paziente che assume alendronato debba interrompere la terapia per poter affrontare senza complicazioni un intervento di chirurgia elettiva.

¹ Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(11):1567-75.

² Rutkowski JL, Johnson DA, Smith DM. Clinical concerns of alendronate use. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(2):363-4.

³ Bjarnason NH. Ten years of alendronate treatment for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004; 8;351(2):190-2;

⁴ Ravn P, Bidstrup M, Wasnich RD, Davis JW, McClung MR, Balske A, Coupland C, Sahota O, Kaur A, Daley M, Cizza G. Alendronate and estrogen-progestin in the long-term prevention of bone loss: four-year results from the early postmenopausal intervention cohort study. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;131(12):935-42.

Conclusioni

Il numero delle segnalazioni regionali per il 2007 ha segnato complessivamente una piccola contrazione rispetto all'anno precedente, nonostante un iniziale incremento nel primo quadrimestre.

Un dato positivo riguarda la qualità delle segnalazioni e in particolare l'alta percentuale delle ADR gravi in Emilia Romagna rispetto ad altre regioni, che pure presentano un numero assoluto di segnalazioni notevolmente superiore.

Il primo corso di farmacovigilanza in Emilia Romagna ha rappresentato un'esperienza giudicata molto positivamente dai partecipanti. Tale corso era rivolto in particolare ai responsabili aziendali e regionali della vigilanza sui farmaci e sui dispositivi medici. Tale esperienza dovrà essere portata a livello delle singole aziende sanitarie e ospedaliere, in particolare in quelle realtà che hanno meno consapevolezza dell'importanza della segnalazione spontanea. Per incrementare il tasso di segnalazione occorrerà rivolgersi non solo a medici e farmacisti ma anche a tutte le altre figure professionali coinvolte a vari livelli dell'assistenza sanitaria. L'obiettivo dei corsi formativi non è solo quello di aumentare il numero assoluto di segnalazioni, ma anche quello di migliorare la qualità della segnalazione spontanea. È infatti noto che l'incremento del numero delle segnalazioni, spesso relativo ad ADR note e non gravi (chiamato anche "rumore di fondo") rende poi difficile la individuazione precoce dei segnali d'allarme e di quelle procedure conseguenti messe in atto per tutelare la salute dei cittadini.

Link utili

Farmacovigilanza.org:

www.farmacovigilanza.org

Farmacovigilanza.net:

www.farmacovigilanza.net

e-Farmacovigilanza.it:

www.e-farmacovigilanza.it

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza:

www.GruppoGif.org

Australian Prescriber and Adverse Drug Reaction Bulletin:

www.australianprescriber.com

Current Problems in Pharmacovigilance:

www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeId=368

Food and Drug Administration USA:

www.fda.gov

Uppsala Monitoring Centre (UMC) - (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring), Svezia:

www.who-umc.org

EMA - The European Agency for the Evaluation of Medicines:

www.emea.europa.eu



Giunta Regionale
Direzione Generale Sanità e Politiche sociali
Servizio Politica del Farmaco
Dirigente Responsabile del Servizio
Dott.ssa Luisa Martelli



Università di Bologna
CReVIF, Dipartimento di Farmacologia
Responsabile scientifico
Prof. Nicola Montanaro

PRIMO CORSO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA (20-21-22 Febbraio 2008)

Viale Silvani, 6 - Bologna

Destinatari:

- Referenti aziendali FV
- Referenti regionali FV
- Referenti aziendali Vigilanza dispositivi medici
- Referenti aziendali nella gestione del rischio clinico

Obiettivi del Corso Migliorare le conoscenze degli operatori coinvolti nella sorveglianza delle reazioni avverse riguardo a:

- Il ruolo della farmacovigilanza nella consolidazione del profilo di sicurezza ed efficacia dei farmaci e dei dispositivi medici
- Gli strumenti e i metodi della farmacovigilanza
- Il ruolo delle segnalazioni spontanee delle reazioni avverse ai farmaci e dei dispositivi medici
- L'attribuzione del nesso di causalità farmaco-reazione avversa
- Ruolo delle strutture di FV
- Promuovere e migliorare la qualità dei dati
- La farmacovigilanza nazionale, regionale e aziendale

Direttore del Corso: Prof. Nicola Montanaro, CReVIF, Dipartimento di Farmacologia, Università di Bologna

Docenti:

Annamaria DONATO - Direzione Generale dei farmaci e dispositivi medici, Ministero della Salute -
Roma

Maria Grazia LEONE - Direzione Generale dei farmaci e dispositivi medici, Ministero della Salute -
Roma

Marina MAGGINI - Centro Nazionale Epidemiologia, ISS - Roma

Francesca MENNITI IPPOLITO - Centro Nazionale Epidemiologia, ISS - Roma

Ugo MORETTI, Servizio di Farmacologia Medica, Policlinico Borgo Roma, Verona

Roberto RASCHETTI - Centro Nazionale Epidemiologia, ISS - Roma

Laura SOTTOSANTI - Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

Carmela SANTUCCIO - Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

Mauro VENEGONI - Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

20 Febbraio

MATTINO

08.30-9.00	Registrazione dei partecipanti e questionario pre-test	
09.15-9.45	Presentazione del corso: aspettative ed obiettivi del corso	<i>L. Martelli, N. Montanaro, R. Raschetti, M. Maggini</i>
9.45-10.45	I sistemi di sorveglianza nel contesto della farmacoepidemiologia	<i>R. Raschetti</i>
10.45-11.00	<u>Intervallo</u>	
11.00-11.45	<u>Metodi quantitativi per la farmacovigilanza</u>	<i>R. Raschetti</i>
11.45-13.15	<u>Esercitazione di gruppo di tipo quantitativo</u>	<i>M. Maggini</i>

POMERIGGIO

14.00-15.00	<u>Il concetto di rischio, il causality assessment e i processi di imputabilità</u>	<i>R. Raschetti</i>
15.00-16.30	<u>Esercitazione di gruppo: qualità delle segnalazioni e imputabilità delle ADR</u>	<i>M. Maggini</i>
16.30-17.15	<u>Plenaria sui lavori dei gruppi e chiusura della giornata</u>	<i>R. Raschetti, M. Maggini</i>

21 Febbraio

MATTINO

9.00-10.00	La farmacovigilanza nel caso dei vaccini	<i>R. Raschetti</i>
10.00-11.00	La valutazione del beneficio-rischio dei farmaci	<i>M. Maggini</i>
11.00-11.15	<i>Intervallo</i>	
11.15-12.00	La comunicazione del rischio	<i>R. Raschetti</i>
12.00-13.30	Esercitazione di gruppo: lettura e commento di un articolo	<i>M. Maggini</i>

POMERIGGIO

14.30-15.15	La Rete Nazionale di Farmacovigilanza	<i>C. Santuccio</i>
15.15-16.00	Analisi dei segnali	<i>L. Sottosanti</i>
16.00-16.30	Lo scenario europeo della farmacovigilanza	<i>M. Venegoni</i>
16.30-17.15	Problemi emergenti in farmacovigilanza	<i>M. Venegoni</i>
17.15-17.45	Discussione	
17.45	CHIUSURA DELLA GIORNATA	

22 Febbraio

MATTINO

9.00-9.30	<u>La terminologia MedDRA</u>	<i>U. Moretti</i>
9.30-10.30	Esercitazione a gruppi: codifica e estrazione dei dati	<i>U. Moretti</i>
10.30-11.00	Discussione plenaria	<i>U. Moretti</i>
11.00-11.15	<u>Intervallo</u>	
11.15-12.00	<u>La vigilanza degli eventi avversi per i prodotti di origine naturale</u>	<i>F. Menniti Ippolito</i>
12.00-12.45	<u>Esercitazione/discussione</u>	<i>F. Menniti Ippolito</i>

POMERIGGIO

14.30-15.45	La vigilanza sui dispositivi medici	<i>A.M. Donato</i>
15.45-16.30	Esercitazione/discussione	<i>M.G. Leone</i>
16.30-16.45	<u>Questionario finale e chiusura del Corso</u>	<i>L. Martelli</i>