



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Dipartimento di Farmacologia  
CReVIF  
Responsabile scientifico:  
Prof. Nicola Montanaro

 Regione Emilia-Romagna

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

# Farmacovigilanza: la segnalazione delle reazioni avverse da farmaci in Emilia-Romagna nel 2011



A cura di:  
Chiara Biagi  
Elena Buccellato  
Mauro Melis  
Domenico Motola  
(CReVIF)

Giugno 2012

## INDICE

<b>PRESENTAZIONE</b>	<b>3</b>
Responsabili della Farmacovigilanza in Emilia-Romagna	4
Responsabili di Farmacovigilanza delle Aziende sanitarie (RAFV)	4
<b>INTRODUZIONE</b>	<b>6</b>
<i>Corsi ed iniziative del Centro Regionale di Farmacovigilanza</i>	6
<b>ANALISI DELLE SEGNALAZIONI</b>	<b>7</b>
<i>Andamento delle segnalazioni nella nostra regione</i>	7
<i>Distribuzione delle segnalazioni per sesso ed età</i>	9
<i>Fonti di segnalazione</i>	10
<i>Gravità delle reazioni segnalate</i>	14
<i>Linee guida per l'attribuzione della gravità e compiti dei Responsabili Aziendale di FV</i>	14
<i>Reazioni avverse ad esito fatale</i>	15
<i>Completezza delle informazioni e attribuzione del nesso di causalità</i>	17
Segnalazioni da vaccini	19
Segnalazioni da farmaci	20
<i>Reazioni avverse gravi e non note</i>	24
<i>Distribuzione delle ADR per classe organo/sistema secondo la classificazione MedDRA</i>	26
<i>Distribuzione dei farmaci sospetti secondo il primo livello della classificazione ATC</i>	27
Farmaci sottoposti a Registro di monitoraggio AIFA	28
Farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo	29
<b>ANALISI DEI SEGNALI</b>	<b>32</b>
<b>CONCLUSIONI</b>	<b>41</b>
<b>LINK UTILI</b>	<b>42</b>

## **PRESENTAZIONE**

*Come ogni anno, anche per il 2011 il Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV) ha redatto il Rapporto sulle segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci e vaccini in Regione Emilia-Romagna. Tale elaborato comprende un'analisi dettagliata delle segnalazioni per Azienda, per sesso ed età, per classi organo sistemiche (SOC), per tipi di farmaci, per fonte di segnalazione. Sono inoltre presenti analisi sulle reazioni gravi e fatali, sui nessi di causalità attribuiti dal CRFV, sulle reazioni inattese, con focus sui vaccini e sui farmaci presenti nei Registri dei farmaci a monitoraggio AIFA. Il Centro ha contribuito, in accordo con le altre regioni e con AIFA, alla valutazione di potenziali segnali d'allarme. I segnali elaborati dal nostro CRFV sono riportati in calce al presente Rapporto e costituiscono un importante apporto alla conoscenza del profilo beneficio – rischio dei farmaci.*

*Il consolidamento delle attività del Centro, nelle componenti regionale e universitaria, la diffusione della cultura della sicurezza farmacologica tra gli operatori sanitari e la grande collaborazione dei Responsabili Aziendali hanno permesso di mantenere un buon livello di segnalazioni e un'adeguata qualità del dato, nonostante un lieve calo nel numero delle segnalazioni rispetto all'anno precedente. Dal 2012 si prevede un forte incremento delle attività di farmacovigilanza, in quanto la nostra Regione, nell'ambito del programma regionale di farmacovigilanza, finanziato con fondi dell'Agenzia Italiana del Farmaco, ha elaborato numerosi Progetti di farmacovigilanza attiva. Nel complesso, questi progetti tendono a valutare, in alcune categorie di pazienti ed in precisi setting assistenziali – Pronto Soccorso, Oncologia, Pediatria, Residenze Sanitarie Assistite e Anziani politrattati - le reazioni avverse da farmaco, il corretto utilizzo dei farmaci e le interazioni farmacologiche potenzialmente pericolose.*

*Dal 2011 è attivo inoltre il Settore di Vaccinovigilanza all'interno del CRFV, che si occupa di gestire le schede di sospette reazioni avverse da vaccini, elabora specifici rapporti e favorisce la segnalazione presso le Aziende Sanitarie. È prevista inoltre la predisposizione di una scheda informatizzata per i medici dei servizi vaccinali, che permetterà l'inserimento di sospette reazioni avverse da vaccini e la stampa in formato .pdf verrà automaticamente inoltrata al Responsabile Aziendale di farmacovigilanza.*

*Il CRFV, nell'ottica della condivisione delle proprie attività con i propri Responsabili, con i segnalatori, ma anche con l'Agenzia Italiana del Farmaco e le altre Regioni, s'impegna quotidianamente a fornire un servizio di supporto alle Aziende al fine di contribuire a diffondere sempre di più il concetto che la farmacovigilanza è utile per la sicurezza dei pazienti ed è un'attività necessaria per la definizione del profilo beneficio rischio dei farmaci. Siamo certi che le attività messe in campo contribuiranno a tale importante obiettivo.*

*Luisa Martelli*

## **Responsabili della Farmacovigilanza in Emilia-Romagna**

### **Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV)**

#### 1) Servizio Politica del Farmaco (SPF), Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

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

#### 2) Settore di Vaccinovigilanza, Servizio di Sanità Pubblica, Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Dott.ssa Maria Grazia Pascucci	mpascucci@regione.emilia-romagna.it
Dott.ssa Maria Giulia Gatti	gi.gatti@ausl.mo.it

#### 3) Centro Regionale di Valutazione e Informazione sui Farmaci (CReVIF)

Dott.ssa Chiara Biagi	chiara.biagi@unibo.it
Dott.ssa Elena Buccellato	elena.buccellato@unibo.it
Dott. Mauro Melis	mauro.melis2@unibo.it
Prof. Nicola Montanaro	nicola.montanaro@unibo.it
Dott. Domenico Motola	domenico.motola@unibo.it
Dott. Giuseppe Roberto	giuseppe.roberto3@unibo.it

### **Responsabili di Farmacovigilanza delle Aziende sanitarie (RAFV)**

AUSL Piacenza	Dott.ssa Marilena Fusconi	m.fusconi@ausl.pc.it
AUSL Parma	Dott.ssa Giovanna Negri	gnegri@ausl.pr.it
AUSL Reggio Emilia	Dott.ssa Elisa Iori	iori.elisa@ausl.re.it
AUSL Modena	Dott. Nilla Viani	n.viani@ausl.mo.it
AUSL Bologna	Dott.ssa Mirna Magnani	mirna.magnani@ausl.bologna.it
AUSL Imola	Dott.ssa Antonella Fadda	a.fadda@ausl.imola.bo.it
AUSL Ferrara	Dott.ssa Angela Benini	angela.benini@ausl.fe.it
AUSL Ravenna	Dott.ssa Matilde Palazzi	m.palazzi@ausl.ra.it
AUSL Forlì	Dott. Gianfranco Ravaglia	g.ravaglia@ausl.fo.it
AUSL Cesena	Dott.ssa Manuela Baraghini	farmaterr@ausl-cesena.emr.it
AUSL Rimini	Dott.ssa Alba Plescia	aplescia@auslrm.net

AOSP Parma	Dott. Fabio Caliumi*	fcaliumi@ao.pr.it
AOSP Reggio Emilia	Dott.ssa Lidia Fares	lidia.fares@asmn.re.it
AOSP Modena	Dott.ssa Mara Cavana	cavana.mara@policlinico.mo.it
AOSP Bologna	Dott.ssa Cristina Puggioli	farmacovigilanza@aosp.bo.it
AOSP Ferrara	Dott.ssa Rossella Carletti	r.carletti@ospfe.it
IOR - IRCCS Rizzoli	Dott. Massimiliano Luppi	massimiliano.luppi@ior.it

---

\* Dal 1 agosto 2012 ricoprirà l'incarico di Responsabile di FV per l'Azienda Ospedaliera di Parma la Dott.ssa Anna Zuccheri.

## INTRODUZIONE

Nel corso del 2011, il numero di segnalazioni in Emilia Romagna è diminuito rispetto all'anno precedente (1226 segnalazioni nel 2011 vs 1310 nel 2010, corrispondente al -6%). Mentre a livello nazionale si è verificato un incremento del 7% , in altre regioni italiane il numero di schede ha registrato un calo anche significativo. Ad esempio, si va dal -12% della Sicilia al -52% della Regione Veneto; tuttavia quest'ultimo caso è da attribuire al termine del progetto regionale di promozione della segnalazione da parte del cittadino svoltosi nel 2010 [Il farmacista nella promozione della segnalazione di reazioni avverse da farmaci (ADR) da parte di cittadini], che ha portato all'incirca ad un raddoppio delle segnalazioni in Veneto, regione che già partiva da un numero di segnalazioni soddisfacente. Al contrario, è da evidenziare il notevole incremento di schede per altre Regioni italiane, tra cui il +64% della Regione Toscana e il +74% della Regione Lazio.

L'Emilia Romagna, con le sue 1226 segnalazioni, contribuisce per il 6% al totale nazionale, collocandosi come sesta regione italiana (seppure distaccata di poche decine di schede dalla Regione Veneto), mentre risulta essere al quinto posto come tasso di segnalazione (Tabella 1). Nel corso del 2011, i rappresentanti della farmacovigilanza regionale hanno continuato a partecipare alle attività del Gruppo di Lavoro (GdL) istituito presso l'AIFA, deputato al monitoraggio dell'andamento delle segnalazioni su tutto il territorio nazionale e della relativa analisi dei segnali. Grazie alla nascita di questo nuovo GdL, l'analisi periodica dei potenziali segnali d'allarme<sup>†</sup> viene realizzata sui dati contenuti nell'archivio IDVigilance. IDVigilance è un database nato dalla fusione dell'archivio che conteneva le schede di segnalazione spontanea appartenenti al GIF, inserite dal 1988 al 2006, con l'archivio delle Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), istituito nel 2001. Come di consueto, alla nostra Regione sono stati affidati gli approfondimenti scientifici di alcuni segnali e, tra questi, quello relativo all'associazione tra sodio ferrigluconato e ipersensibilità, pubblicato sul portale dell'AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/elenco-dei-segnali>) e sintetizzato nel presente rapporto.

A partire dal 2011, le analisi quali-quantitative sulla farmacovigilanza regionale si avvalgono del nuovo database nazionale IDVigilance e non più solo delle elaborazioni provenienti dalla Rete Nazionale di farmacovigilanza.

### *Corsi ed iniziative del Centro Regionale di Farmacovigilanza*

- **Quinto corso regionale di farmacovigilanza (25-26 ottobre 2011, viale Aldo Moro 21, Bologna).** Nel 2011 è proseguita la serie di corsi regionali sulla farmacovigilanza dedicati agli operatori sanitari. Il quinto corso, dal titolo "Come leggere gli studi di farmacoepidemiologia e

---

<sup>†</sup> In farmacovigilanza un segnale è un'ipotesi, o meglio un allarme, sulla possibile associazione fra l'assunzione di un farmaco ed un rischio precedentemente ignoto o quantitativamente e/o qualitativamente differente da quello che ci si poteva aspettare; Tale associazione, quindi, non è già stabilita ma potenziale.

come comunicare le informazioni”, è stato prevalentemente di tipo pratico così da consentire ai Responsabili Aziendali di Farmacovigilanza e ai loro collaboratori coinvolti di familiarizzare con le strategie di reperimento della letteratura scientifica sui farmaci, acquisire i principali criteri per una lettura critica degli studi di farmacoepidemiologia, comunicare le informazioni sul profilo beneficio-rischio dei farmaci nonché condurre approfondimenti su recenti temi inerenti la valutazione beneficio-rischio dei farmaci. È stato fondamentale il coinvolgimento, nel ruolo di docenti, dei Dott.ri Giusti, Maggini e Raschetti, professionisti appartenenti al Centro Nazionale Epidemiologia dell'Istituto Superiore di Sanità. Il corso ha riscosso notevole successo tanto da prevederne una nuova edizione (6° Corso Regionale Di Farmacovigilanza), suddivisa in due giornate (8 giugno e 16 novembre 2012).

## **ANALISI DELLE SEGNALAZIONI**

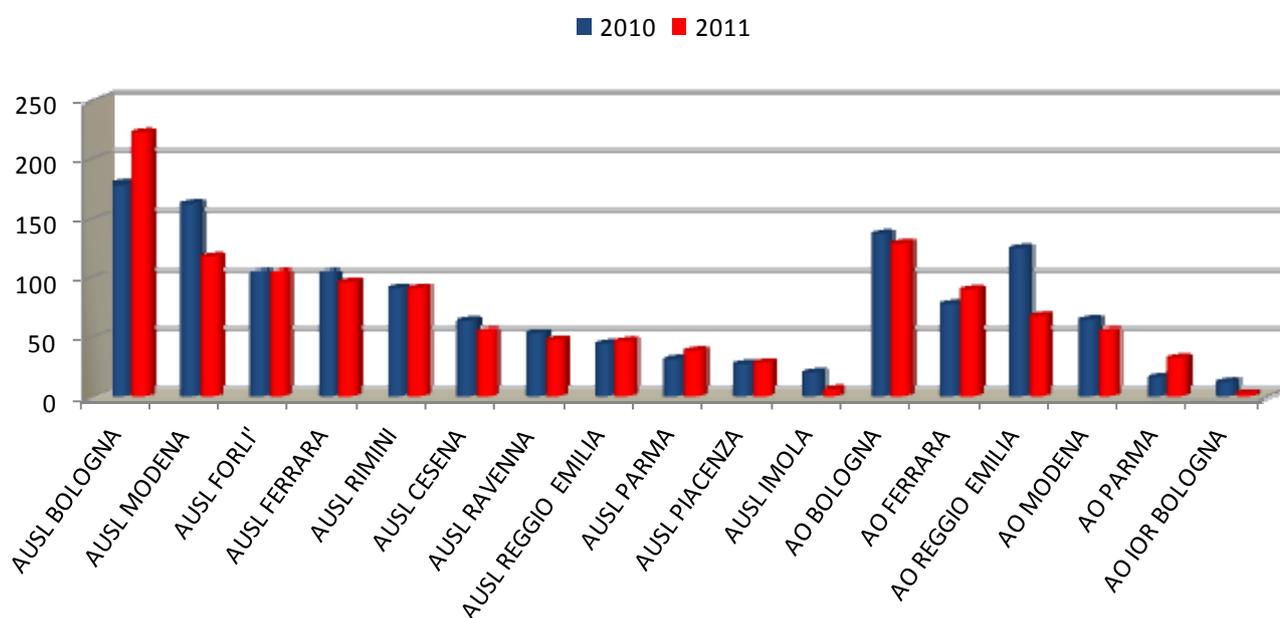
### *Andamento delle segnalazioni nella nostra regione*

Le schede di segnalazione di sospetta reazione avversa inserite nella RNF tra il 1 gennaio e il 31 dicembre 2011 sono state 1226 (ultimo accesso a IDVigilance: 3 maggio 2012), con un decremento di 84 segnalazioni rispetto al 2010 (-6%). L'analisi si è basata sulla raccolta di schede effettuata per data di inserimento nel database nazionale; tale metodo, se da un lato consente di effettuare l'analisi in modo più accurato e riproducibile proprio perché si utilizza la data di inserimento, dall'altro non consente di prendere subito in considerazione le segnalazioni insorte nell'anno in studio ma immesse in rete successivamente. Nella Tabella 1 è riportato il confronto del numero di segnalazioni, delle segnalazioni gravi e degli incrementi/decrementi percentuali per ciascuna regione italiana nel biennio 2010-2011. A livello regionale, le Aziende Sanitarie e Ospedaliere nelle quali si è osservato il calo più vistoso in termini di numero di schede sono, nell'ordine, l'AO di Reggio Emilia, la AUSL di Modena e l'AUSL di Imola. Al contrario, l'AUSL di Bologna e, in misura minore l'AO di Ferrara e l'AUSL e la AO di Parma, hanno incrementato il numero di segnalazioni. L'incremento maggiore rispetto al 2010 è stato quello dell'AUSL di Bologna, che ha aumentato il numero di segnalazioni del 25% (179 nel 2010 vs 223 nel 2011). Viceversa, l'AO di Reggio Emilia ha contribuito con un numero di schede pari a poco più della metà di quelle dell'anno precedente (125 nel 2010 vs 67 nel 2011). L'Istituto Ortopedico Rizzoli conferma di essere l'Azienda che meno contribuisce alla raccolta di segnalazioni di sospette reazioni avverse nella nostra Regione (3 segnalazioni). In generale, è probabile che queste notevoli variazioni siano da ricondurre all'implementazione o alla conclusione di specifici progetti di farmacovigilanza attiva nelle rispettive AUSL o AO, nonché alla diversa sensibilità del singolo operatore sanitario nei confronti della farmacovigilanza.

**Tabella 1. Confronto del numero di segnalazioni 2011 vs 2010 delle Regioni italiane**

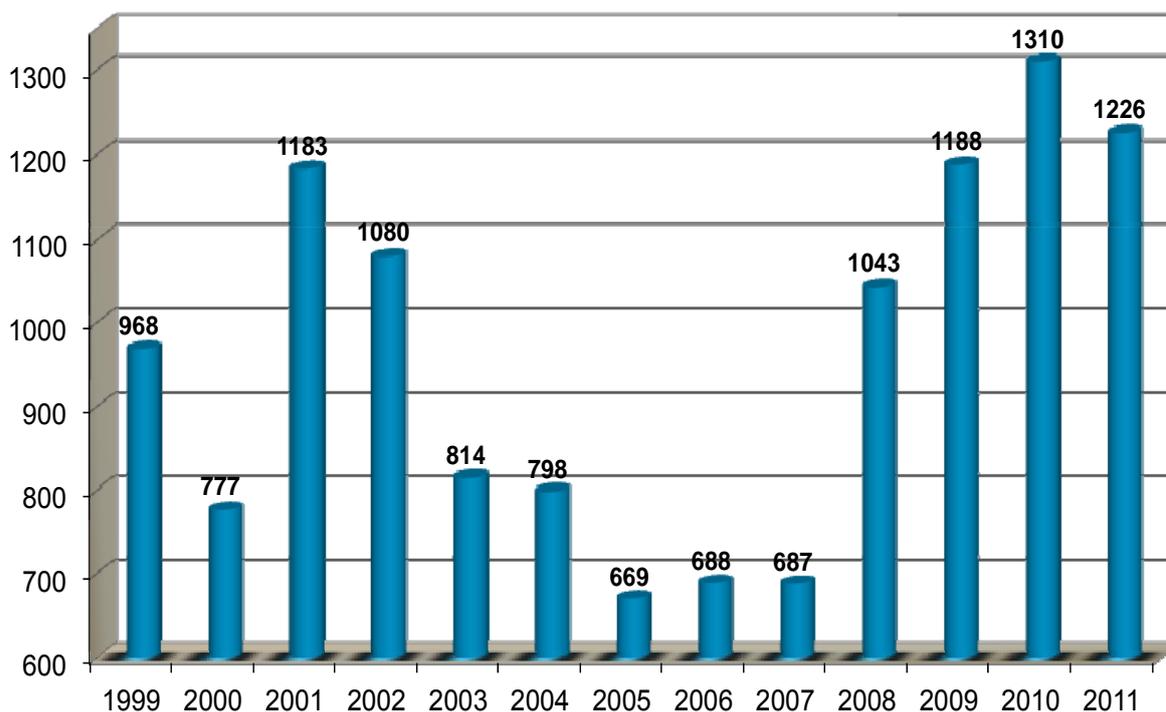
Regione	Numero Segnalazioni 2010	% gravi 2010	Numero Segnalazioni 2011	% gravi 2011	Δ % Segnalazioni 2011-2010	Numero segnalazioni x 100.000 abitanti
Lombardia	8.592	45	9.187	36	7	93
Toscana	1.904	21	3.130	21	64	83
Friuli V. Giulia	387	9	198	19	-49	16
Basilicata	193	10	227	9	18	39
Molise	86	18	113	22	31	35
P.A. Trento	139	17	140	21	1	26
Veneto	2.698	14	1.283	21	-52	26
<b>Emilia Romagna</b>	<b>1.310</b>	<b>29</b>	<b>1.226</b>	<b>26</b>	<b>-6</b>	<b>28</b>
P.A. Bolzano	88	15	94	14	7	19
Liguria	353	18	213	34	-40	13
Marche	268	25	309	18	15	20
Valle D'Aosta	12	33	10	60	-17	8
Piemonte	636	21	689	25	8	15
Umbria	89	39	126	43	42	14
Abruzzo	219	22	161	27	-26	12
Campania	957	45	1.505	39	57	26
Sicilia	802	34	702	32	-12	14
Sardegna	117	39	171	39	46	10
Lazio	877	27	1.523	25	74	27
Puglia	277	35	368	35	33	9
Calabria	99	69	140	55	41	7
<b>Totale</b>	<b>20.103</b>	<b>28</b>	<b>21.515</b>	<b>29</b>	<b>7</b>	<b>35</b>

**Figura 1. Numero di segnalazioni per Azienda: confronto 2010-2011**



La Figura 2 mostra il numero di segnalazioni prodotte dall'Emilia-Romagna dal 1999 al 2011. Le evidenti variazioni che si osservano fino al 2004 sono dovute a eventi noti che hanno inciso in maniera significativa sul numero di segnalazioni (in particolare, il "caso cerivastatina" scoppiato nel luglio del 2001, con l'entrata in vigore del decreto legislativo 95 del 2003). Dal 2008 al 2010 il numero di segnalazioni ha registrato un costante e sensibile aumento frutto dei finanziamenti concessi dall'AIFA alle Regioni, dell'impegno del Centro regionale di farmacovigilanza e dei responsabili di farmacovigilanza aziendali nelle attività di formazione/incentivazione dei segnalatori e nella raccolta dei dati. Nel 2011, invece, si osserva un calo, attualmente non preoccupante, nel numero di segnalazioni. Da una prima valutazione dell'andamento del numero di segnalazioni nel primo quadrimestre del 2012, emerge nuovamente un aumento rispetto all'anno precedente (494 nel 2012 vs 395 nel 2011).

**Figura 2. Numero di segnalazioni dal 1999 al 2011**



#### *Distribuzione delle segnalazioni per sesso ed età*

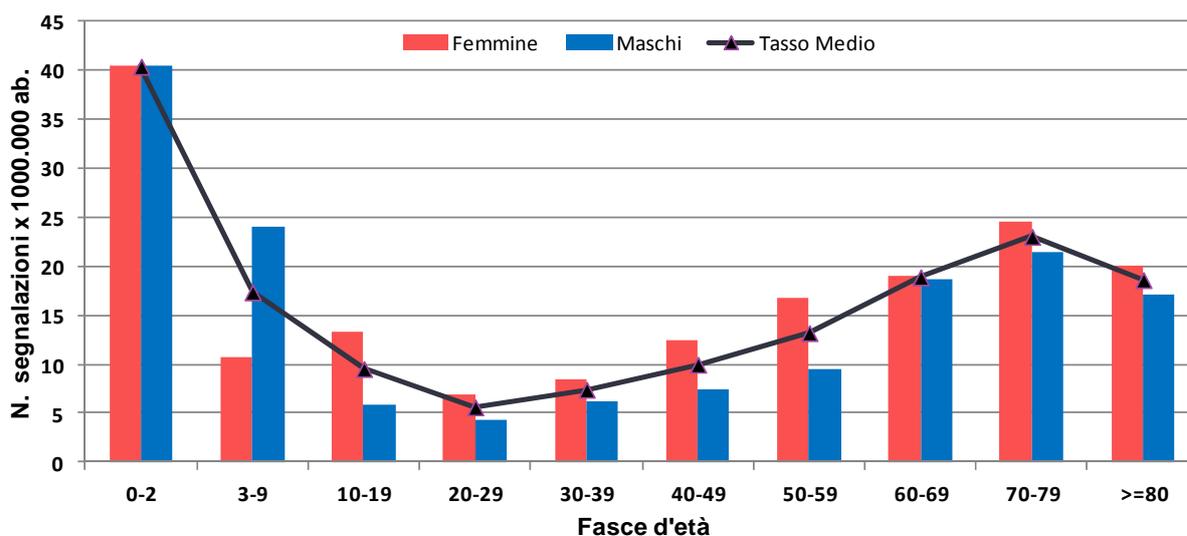
L'andamento delle segnalazioni per fasce di età, tassato per la popolazione residente (Figura 3), mostra un picco tra i 0 e i 2 anni per entrambi i sessi che è legato quasi esclusivamente alle segnalazioni di sospette reazioni avverse da vaccino. Un secondo picco

si evidenzia tra i 3 e i 9 anni nei maschi: anche in questo caso si tratta di segnalazioni da vaccino, e quelli maggiormente coinvolti sono il Polioinfanrix® e il M-M-RVAXPro®. Dall'approfondimento delle segnalazioni in quest'ultima fascia di età è emerso che si tratta molto spesso di ADR riportate come non gravi e note provenienti dalle AUSL di Bologna, Forlì e Modena.

Nelle restanti fasce di età, il trend crescente delle segnalazioni è influenzato da un maggior impiego di farmaci, con la sola eccezione dei grandi anziani (>=80 anni).

Per quanto riguarda le differenze tra i due sessi, il grafico mostra un valore più elevato per le donne di età superiore a 10 anni, mentre nell'età pediatrica (3-9 anni) prevale la segnalazione a carico dei soggetti di sesso maschile.

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



#### *Fonti di segnalazione*

Nel 2011, i medici ospedalieri hanno rappresentato la principale fonte di segnalazione (57%) seguiti dagli specialisti (13%) e dai medici di medicina generale (12%). Ancora molto basse, sebbene in leggero aumento rispetto al 2010, sono le segnalazioni provenienti dagli infermieri e dai farmacisti (2% e 3%, rispettivamente).

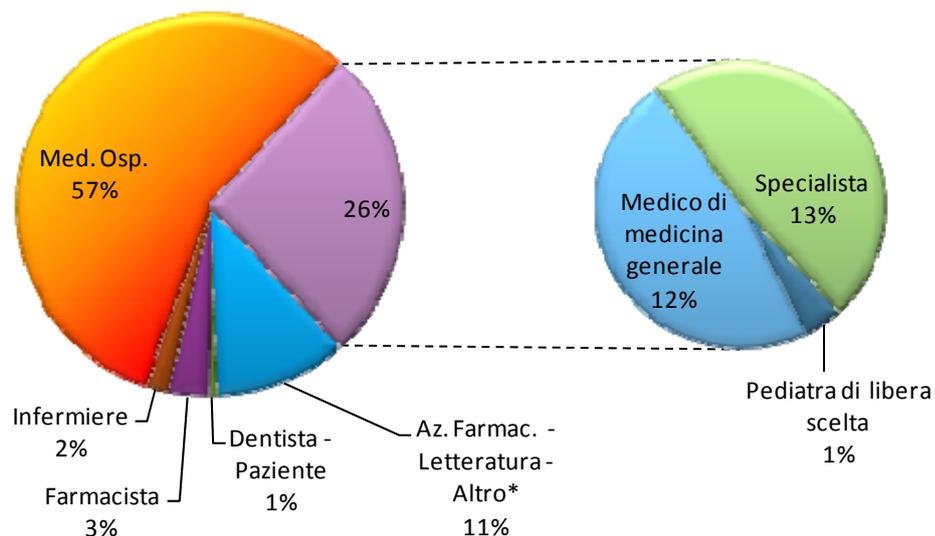
Per quanto riguarda i farmacisti, ci si attendeva una partecipazione maggiore a seguito dei corsi di formazione sulla farmacovigilanza organizzati presso tutti gli Ordini Provinciali dell'Emilia Romagna durante il 2011. A livello nazionale, la categoria ha raggiunto in alcune Regioni, quali Campania, Lombardia e Toscana, un numero di segnalazioni

elevato; tuttavia, si tratta di un aumento in gran parte attribuibile a progetti di farmacovigilanza attiva che hanno coinvolto in prima persona alcuni farmacisti ospedalieri, e non di segnalazioni provenienti da farmacisti territoriali il cui contributo è pressoché nullo in tutto il paese.

L'auspicio è che vi sia un coinvolgimento sempre più integrato di tutte le figure che ruotano attorno al paziente, e tra queste i farmacisti, così come gli infermieri, rivestono un ruolo di primaria importanza nella gestione del farmaco. Purtroppo, la falsa credenza che la farmacovigilanza sia un ambito quasi esclusivo di competenza medica è di ostacolo ad un maggiore contributo di questa categorie di operatori sanitari. Per migliorare il tasso di segnalazione regionale, sono state avviate iniziative di farmacovigilanza attiva tuttora in corso in Emilia Romagna rivolte a tutte le categorie di operatori sanitari.

Anche il numero il numero di segnalazioni da parte dei cittadini (1%) rimane pressoché trascurabile.

**Figura 4. Distribuzione percentuale della fonte di segnalazione per l'anno 2011**



\*Ca

tegoria nella quale possono ritrovarsi schede compilate da Farmacisti, Pediatri di Comunità, Medici dei Servizi Vaccinali.

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

- ✓ 28 ADR / 100.000 abitanti (4.432.439 abitanti<sup>‡</sup>);
- ✓ 9 ADR / 100 medici (13.426 medici<sup>§</sup>).

Per quanto riguarda la percentuale di medici segnalatori con almeno una segnalazione, si nota un'ampia variabilità tra le singole Aziende: si passa dal 1% per l'AUSL di Imola al 4% per le AUSL di Ferrara, Bologna, Rimini e Cesena, al 12% dell'Azienda Ospedaliera di Ferrara. A livello regionale, invece, questo valore si mantiene stabile al 4%. Come è ormai noto, ricordiamo che secondo la definizione di *Mayboom* et al., divenuta poi il riferimento mondiale, un sistema di farmacovigilanza può essere considerato efficiente se raggiunge un tasso annuale di almeno 30 segnalazioni per 100.000 abitanti, una percentuale di ADR gravi oltre il 30% e un coinvolgimento del 10% almeno di medici<sup>\*\*</sup>. Pertanto, nonostante il numero di segnalazioni per 100.000 abitanti e la percentuale di ADR gravi sul totale siano quasi a ridosso dei valori ottimali, pur con piccole variazioni di anno in anno, la porzione di operatori sanitari, in particolare medici, che segnalano almeno una ADR è ancora troppo bassa. Dalla tabella 2 emergono differenze marcate tra le varie Aziende regionali, come ad esempio l'1% di Imola (valore minimo) contro il 12% dell'Azienda Ospedaliera di Ferrara. Giacché tali differenze non sono riconducibili ad abitudini prescrittive diverse, il motivo probabilmente risiede nella scarsa attitudine individuale nel segnalare sospette reazioni avverse da farmaci.

---

<sup>‡</sup> Fonte Regione Emilia-Romagna – dati aggiornati al 1 gennaio 2010.

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

<sup>\*\*</sup> *Meyboom et al*, Drug Safety, 1999.

**Tabella 2. Relazione numero segnalazioni/ abitanti/ medici**

Azienda	Segnalazioni	Abitanti x AUSL	Segnalazioni x 100.000 abitanti	Medici	Segnalazioni per 100 medici*	Medici (%) con almeno una segnalazione
AUSL FORLI'	105	187698	56	570	18	33 (6)
AUSL FERRARA	95	359994	26	807	12	29 (4)
AUSL BOLOGNA	223	860037	26	2172	10	78 (4)
AUSL RIMINI	90	329244	27	941	10	35 (4)
AUSL CESENA	55	207788	26	645	9	23 (4)
AUSL MODENA	118	700914	17	1663	7	54 (3)
AUSL PARMA	38	442070	9	792	5	20 (3)
AUSL REGGIO EMILIA	46	530388	9	1036	4	28 (3)
AUSL RAVENNA	47	392458	12	1118	4	17 (2)
AUSL PIACENZA	28	289887	10	859	3	15 (2)
AUSL IMOLA	6	131961	5	390	2	4 (1)
AO FERRARA	89	/	/	485	18	48 (12)
AO REGGIO EMILIA	67	/	/	449	15	18 (4)
AO BOLOGNA	129	/	/	866	15	43 (7)
AO MODENA	55	/	/	455	12	18 (5)
AO PARMA	32	/	/	617	5	21 (4)
IOR - IRCCS BOLOGNA	3	/	/	168	2	2 (1)
<b>Emilia-Romagna</b>	<b>1.226</b>	<b>4.432.439</b>	<b>28</b>	<b>14033</b>	<b>9</b>	<b>486 (4)</b>

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

\*N.B. Per circa il 10% delle schede non è specificato il segnalatore.

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

Azienda ospedaliera	ADR	Posti Letto	ADR x1000 posti letto
BOLOGNA	129	1.622	80
FERRARA	89	860	103
REGGIO EMILIA	67	923	73
MODENA	55	744	74
PARMA	32	1.218	26
IOR BOLOGNA	3	327	9

### *Gravità delle reazioni segnalate*

Delle 1226 segnalazioni di ADR insorte nel 2011, il 26% (corrispondente a 314 segnalazioni) ha riguardato eventi gravi (Tabella 3). Il dato percentuale relativo alla gravità delle ADR segnalate nel corso del 2011 evidenzia un calo contenuto del 3% rispetto al 2010.

Anche per questo parametro, si notano differenze significative tra le varie Aziende Sanitarie e Ospedaliere, con valori elevati come nel caso dell'Azienda Sanitaria di Rimini (31%) e dell'AO di Bologna (54%), passando all'11% di Ravenna e Ferrara, fino allo 0% di Imola e dello IOR di Bologna.

A livello nazionale, il valore medio percentuale di segnalazioni gravi sul totale è del 29% nel 2011, in crescita di un punto rispetto al 2010.

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

Come già discusso nel rapporto dello scorso anno, ricordiamo la possibilità, da parte del Responsabile Locale o del Centro Regionale, di variare la gravità della segnalazione indicata dal segnalatore. Il GdL sull'analisi dei segnali, già descritto nell'introduzione, ha concordato, per l'attribuzione della gravità, di fare riferimento ai criteri utilizzati nel progetto interregionale MEREAFaPS (Monitoraggio epidemiologico delle reazioni e degli eventi avversi a farmaci in Pronto Soccorso). In questo Progetto, l'accesso al Pronto Soccorso (PS) è stato considerato come una ospedalizzazione in caso di ricovero del paziente in reparto diverso dal PS, di trattamento farmacologico i.m. o e.v. in PS, di permanenza del paziente in PS per un periodo prolungato (4 ore) per necessità di trattamento farmacologico i.m. o e.v. e/o osservazione e non per tempi di attesa.

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

**Tabella 3. Segnalazioni 2011 e relative percentuali di ADR gravi**

<b>Azienda</b>	<b>Segnalazioni totali</b>	<b>Segnalazioni gravi (di cui mortali)</b>	<b>% gravi</b>
AUSL BOLOGNA	223	42 (3)	19
AUSL MODENA	118	22 (1)	19
AUSL FORLI'	105	11 (1)	10
AUSL FERRARA	95	10	11
AUSL RIMINI	90	28	31
AUSL CESENA	55	15 (1)	27
AUSL RAVENNA	47	5	11
AUSL REGGIO EMILIA	46	8 (1)	17
AUSL PARMA	38	11 (1)	29
AUSL PIACENZA	28	9 (2)	32
AUSL IMOLA	6	0	0
AO BOLOGNA	129	70 (6)	54
AO FERRARA	89	44 (2)	49
AO REGGIO EMILIA	67	15 (1)	22
AO MODENA	55	12 (2)	22
AO PARMA	32	12	38
AO IOR BOLOGNA	3	0	0
<b>Emilia-Romagna</b>	<b>1.226</b>	<b>314 (21)</b>	<b>26</b>

*Reazioni avverse ad esito fatale*

Delle 314 segnalazioni di sospetta reazione avversa indicate come gravi (Tabella 3), 21 hanno avuto esito fatale. In 9 casi, il segnalatore ha ritenuto che il decesso fosse stato determinato, in tutto o in parte, dal farmaco assunto dal paziente. In particolare, si segnala un caso di decesso per shock anafilattico da diclofenac sodico in una paziente di 79 anni, un caso mortale di sindrome di Stevens-Johnson da allopurinolo in un maschio di 75 anni e un arresto cardiorespiratorio da iomeprolo in una paziente di 75 anni. Negli altri casi di ADR mortali attribuibili al farmaco si tratta di farmaci antineoplastici, antibiotici e antiaggreganti (ticlopidina).

In 6 casi, le ADR non erano riportate nelle schede tecniche delle specialità medicinali (fonte: Compendio Farmaceutico Farmadati®, aggiornato al n. 47 del 07/05/2012). Tra queste, vi è il caso di suicidio di una paziente di 50 anni che assumeva il nuovo e controverso antidepressivo agomelatina (caso di inefficacia terapeutica), e una serie di tre casi mortali riguardanti un bambino di 11 mesi e una bambina di 4 mesi sottoposti a vaccinazione con Infanrix Hexa® in concomitanza a Prevenar 13®, e un bambino di 3 anni vaccinato con Varilrix®. In due casi, la reazione avversa mortale non è nota, mentre nel restante caso la descrizione dell'ADR è poco dettagliata. In tutte e tre le schede il segnalatore ha riportato "causa sconosciuta" tra i motivi del decesso. La tabella 4 riporta uno schema riassuntivo delle 21 segnalazioni ad esito fatale.

**Tabella 4. Sospette ADR ad esito fatale nell'anno 2011**

<b>Azienda (data inserimento)</b>	<b>Età/ sesso</b>	<b>Descrizione ADR</b>	<b>Farmaco/i sospetto/i</b>	<b>Farmaci concomitanti</b>	<b>Nota</b>	<b>Informazioni sulla causa del decesso</b>
AUSL PARMA (02/02/2011)	79/F	Shock anafilattico	Diclofenac sodico	ASA, benazepril cloridrato/idroclorotiazide, metformina	Si	Dovuto alla reazione avversa
AO BOLOGNA (11/02/2011)	70/M	Ascite, sindrome epatorenale	Sorafenib tosilato	ASA, amiloride cloridrato/idroclorotiazide, gliclazide, lansoprazolo, metformina, olmesartan medoxomil, rosuvastatina	Si	Informazioni non disponibili
AO BOLOGNA (17/02/2011)	64/F	Infiammazione della mucosa, pancitopenia, tossicità della cute	Cetuximab	/	Si	Il farmaco può avere contribuito
AO BOLOGNA (17/02/2011)	65/F	Leucopenia, sepsi	Fluorouracile, oxaliplatino	Lattulosio	Si	Il farmaco può avere contribuito
AUSL REGGIO EMILIA (10/03/2011)	50/F	Depressione maggiore, suicidio riuscito	Agomelatina	/	No	Informazioni non disponibili
AUSL CESENA (31/03/2011)	75/M	Sindrome di stevens-johnson	Allopurinolo	Canrenone, furosemide, warfarin	Si	Il farmaco può avere contribuito
AUSL MODENA (01/04/2011)	11 mesi/M	Iperidrosi, ipotonia, morte, piressia	Vac dif/epat b ricomb/haemofilus infl b coniugato adiuvato/pertossico acellulare/poliominatt/tetan, vac pneumococcico polisaccaridico coniugato 13valente ads	Complesso vitaminico, paracetamolo	No	Causa sconosciuta
AUSL BOLOGNA (29/04/2011)	4 mesi/F	Piressia	Vac dif/epat b ricomb/haemofilus infl b coniugato adiuvato/pertossico acellulare/poliominatt/tetan, vac pneumococcico polisaccaridico coniugato 13valente ads	/	Si	Causa sconosciuta
AUSL PIACENZA (27/05/2011)	3/M	Piressia, sopore, tachicardia	Vaccino varicella vivo	/	No	Causa sconosciuta
AO BOLOGNA (10/06/2011)	88/M	Accidente cerebrovascolare	Lenalidomide	/	Si	Dovuto alla reazione avversa
AUSL BOLOGNA (06/07/2011)	75/M	Conta delle piastrine diminuita	Sunitinib maleato	/	Si	Causa sconosciuta
AUSL PIACENZA (14/07/2011)	79/F	Acidosi lattica, artrite reumatoide, ictus ischemico, insufficienza renale acuta, shock, trombosi cerebrale	Abatacept	Acido alendronico /colecalciferolo, allopurinolo, bisoprololo, furosemide, idroxiclorochina, lansoprazolo, prednisone, ramipril	No	Non dovuto al farmaco

AO BOLOGNA (25/07/2011)	95/F	Aplasia midollare febbrile, sepsi	Ceftriaxone disodico, ciprofloxacina, trimetoprim/sulfametoxazolo	/	Si	Il farmaco può avere contribuito
AO FERRARA (15/09/2011)	77/M	Agranulocitosi, leucopenia	Ticlopidina cloridrato	ASA, amlodipina, doxazosin mesilato, insulina lispro, lorazepam, metoprololo tartrato, omega polienoici (esteri etilici di acidi grassi polinsaturi)	Si	Il farmaco può avere contribuito
AO MODENA (06/10/2011)	65/M	Areflessia, astenia	Bortezomib	Desametasone, doxorubicina	Si	Non dovuto al farmaco
AO REGGIO EMILIA (27/10/2011)	79/F	Arresto cardio-respiratorio, sincope	Carboplatino	Ondansetrone	Si	Informazioni non disponibili
AO BOLOGNA (31/10/2011)	83/F	Iponatremia, sopore	Sertralina cloridrato	Levotiroxina, metoprololo tartrato, potassio cloruro, warfarin	Si	Informazioni non disponibili
AUSL FORLI' (09/11/2011)	75/F	Arresto cardiaco, arresto respiratorio, blocco atrioventricolare completo	Iomeprolo	/	Si	Dovuto alla reazione avversa
AUSL BOLOGNA (27/12/2011)	72/M	Astenia, neutropenia, vomito	Vinorelbina	/	Si	Informazioni non disponibili
AO MODENA (27/12/2011)	59/M	Morte	Etanercept	/	No	Il farmaco può avere contribuito
AO FERRARA (27/04/2011)	74/M	Broncopolmonite	Levodopa/carbidopa	Pramipexolo	No	Informazioni non disponibili

### *Completezza delle informazioni e attribuzione del nesso di causalità*

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

Se da un lato sono stati fatti grandi passi per migliorare la qualità dei dati presenti nelle schede consultabili in rete, dall'altro è necessario un ulteriore impegno per far sì che tutti i campi della scheda siano completati. Ad esempio, molto spesso non vengono inserite le informazioni relative ai farmaci concomitanti (in particolare quelli riguardanti il periodo di assunzione), che altrettanto frequentemente risultano essenziali per stabilire la forza della relazione causale tra farmaco sospetto ed evento avverso.

A partire dall'anno in corso, per l'attribuzione del nesso di causalità per le ADR da vaccini è stato utilizzato l'algoritmo dell'OMS appositamente ideato per tale scopo (<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/815.pdf>): nel 3% dei casi il nesso di causalità è risultato essere "certo". Complessivamente, la quasi totalità dei nessi di causalità ricade nella categoria "probabile" e "possibile".

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

<b>Relazione causale secondo OMS/Naranjo</b>	<b>N. segnalazioni</b>	<b>% sul totale</b>
Certo*	45	3,7
Molto probabile	5	0,4
Probabile	517	42,4
Possibile	649	53,3
Dubbio	2	0,2
<b>Totale</b>	<b>1218</b>	

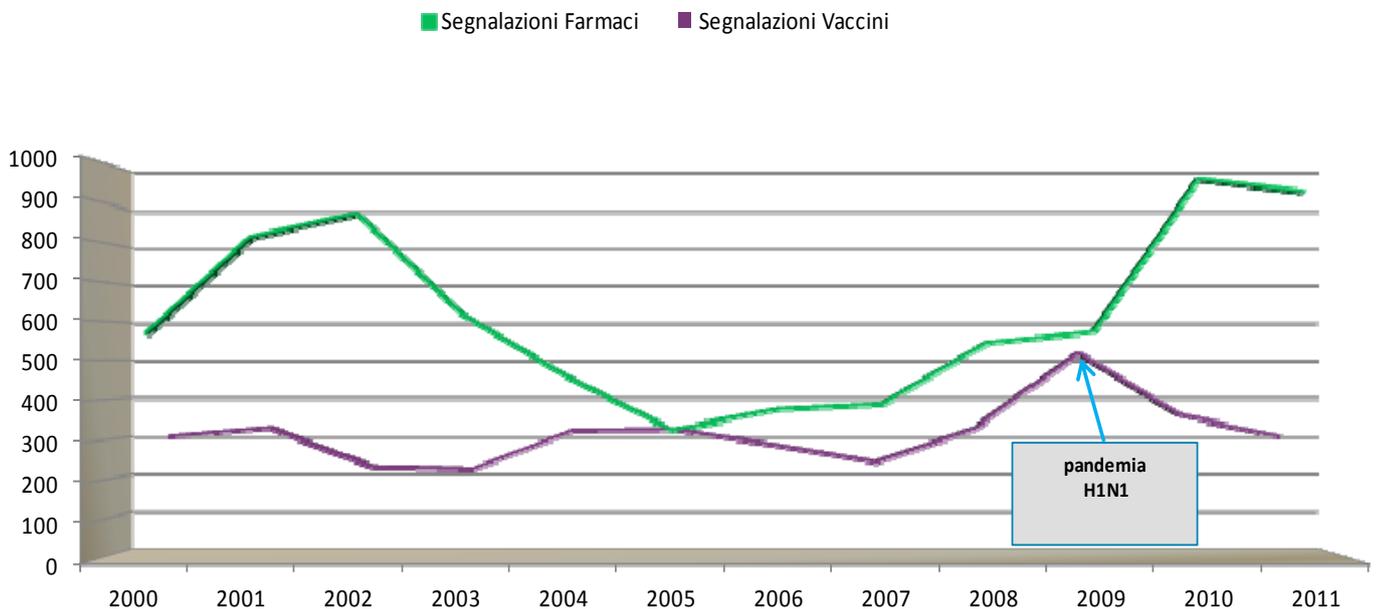
\* La relazione certa riguarda segnalazioni da vaccini, il cui nesso di causalità viene attribuito utilizzando il nuovo algoritmo adottato dall'OMS per i vaccini

N.B. In 8 schede non è stato possibile attribuire il nesso di causalità in quanto riguardanti un dispositivo medico (n=2), un ex-galenico (n=1) o provenienti da letteratura (n=5).

## Segnalazioni da vaccini

Nel 2011, sono pervenute 305 schede di segnalazione di ADR da vaccini (vs 359 nel 2010), costituendo così il 25% del totale delle segnalazioni (rispetto al 27% del 2010). La Figura 6 mostra l'andamento del numero di segnalazioni da vaccini e da farmaci dal 2000 al 2011. Nel 2009, l'offerta da parte del SSN della vaccinazione contro il virus influenzale H1N1 alle categorie più a rischio di complicanze, lo specifico Programma di Sorveglianza sul vaccino pandemico e il clamore mediatico che ha accompagnato la vicenda, hanno prodotto un prevedibile picco del numero di segnalazioni da vaccini, rimaste fino a quel momento contenute in una forbice ristretta. Nel 2010, rientrata l'emergenza pandemia H1N1, si è verificata una fisiologica riduzione delle segnalazioni di sospetta ADR da vaccini, sebbene il numero complessivo di schede riguardanti i vaccini risulti comunque superiore al massimo storico osservato prima della pandemia, ovvero nel 2008.

**Figura 6. Andamento del numero di segnalazioni per farmaci e vaccini nel periodo 2000-2011**



Nella Tabella 6 sono riportati i vaccini più segnalati con le relative percentuali delle segnalazioni gravi. Se per i farmaci più segnalati è riportato un riassunto delle principali ADR (Tabella 8), per i vaccini è sufficiente affermare che si tratta quasi sempre di ADR note e non gravi, quali reazioni locali relative al sito di somministrazione (edema, dolore, rossore, tumefazione) e reazioni sistemiche (orticaria, esantema); solo in pochi casi si tratta di ADR gravi (es. ADR a carico del sistema nervoso centrale, quali crisi convulsive), di cui 3 a esito letale nel 2011 già descritte nel paragrafo precedente.

**Tabella 6. Graduatoria dei vaccini con maggior numero di segnalazioni nel 2011**

<b>Principio attivo</b>	<b>Totale segnalazioni</b>	<b>Gravi</b>	<b>% Gravi</b>
Difterite-haem.influenzae b-pertosse-polio.-tetano-epatite b	80	17	21
Pneumococco, antigene polisaccaridico purificato coniugato	78	18	23
Difterite-pertosse-poliomielite-tetano	73	0	0
Anatossina tetanica, in associazione con anatossina difterica	43	5	12
Vaccino morbilloso, parotitico ed antirosolia, vivo attenuato	40	2	5
Papillomavirus (tipi umani 16, 18)	28	1	4
Vaccino influenzale inat., virus split o antigene di superficie	25	6	24
Antigene meningococco c polisaccaridico purificato coniugato	21	3	14
Pneumococco, antigene polisaccaridico purificato	9	1	11
Vaccino varicelloso, vivo attenuato	9	2	22

### **Segnalazioni da farmaci**

La lenalidomide si conferma essere anche per il 2011 il farmaco con il maggior numero di segnalazioni (Tabella 7). Il numero elevato di segnalazioni da lenalidomide, principio attivo indicato per il trattamento di seconda linea del mieloma multiplo dovrebbe suscitare dubbi nelle autorità sanitarie regionali sul perché un farmaco, di fatto riservato ad una ristretta categoria di pazienti, superi come numero di segnalazioni molecole di largo consumo come antinfiammatori non steroidei e antibiotici. Il suo profilo di sicurezza critico è già stato evidenziato dalle due note informative importanti emanate dall'EMA, e recepite dall'AIFA, a seguito della sua entrata in commercio, avvenuta nel 2008. Grazie a esse, gli operatori sanitari sono venuti a conoscenza della possibile comparsa di eventi tromboembolici arteriosi (dicembre 2010) e di secondi tumori primari (ottobre 2011) a seguito di una terapia con lenalidomide. Al secondo posto, tra i farmaci più segnalati, troviamo anche quest'anno lo iomeprolo, farmaco spesso associato a fenomeni d'ipersensibilità, mentre al terzo posto c'è l'anticorpo monoclonale infliximab con il 61% di reazioni gravi. Il ketoprofene

si colloca al quarto posto per numero assoluto di segnalazioni, nonostante sia un farmaco in commercio ormai da diversi anni e di largo consumo, che fino all'anno scorso occupava le ultime posizioni di questa graduatoria. L'aumento del numero di segnalazioni da ketoprofene potrebbe essere stato influenzato dalla nota informativa importante dell'AIFA riguardante la possibile comparsa di reazioni di fotosensibilizzazione, a seguito della quale la dispensazione del ketoprofene topico è stata vincolata alla presentazione di prescrizione medica.

Nella Tabella 7 sono riportati i principi attivi con il maggior numero di segnalazioni e le corrispondenti percentuali di segnalazioni gravi; la Tabella 8 riporta le ADR di alcuni farmaci con maggior numero di segnalazioni [N.B. alcuni principi attivi e relative ADR sono presenti nell'elenco del monitoraggio intensivo e/o dei farmaci sottoposti al monitoraggio AIFA. Tali molecole sono contrassegnate, rispettivamente, dai simboli \* e §)].

**Tabella 7. Segnalazioni per principio attivo**

<b>Principio attivo</b>	<b>Segnalazioni totali</b>	<b>Segnalazioni gravi</b>	<b>% gravi sul totale</b>
Lenalidomide <sup>*,§</sup>	53	3	6
Iomeprolo	52	14	27
Amoxi. + inib/enz	32	6	19
Infliximab	23	14	61
Amoxicillina	18	3	17
Ketoprofene	16	3	19
Sorafenib <sup>*,§</sup>	16	2	13
Allopurinolo	15	8	53
Ciprofloxacina	15	3	20
Docetaxel*	15	8	53
Levofloxacina	15	4	27
Erlotinib <sup>§</sup>	13	0	0
Ferro trival os	13	1	8
Oxaliplatino	13	5	38
Ioversolo	12	1	8
Metotrexato	10	3	30
Paracetamolo	10	3	30
Acitretina	9	1	11
Claritromicina	9	3	33
Diclofenac	9	1	11
Ibuprofene	9	2	22
Bevacizumab <sup>*,§</sup>	8	4	50
Clopidogrel*	8	3	38
Etanercept	8	5	63
Exenatide*	8	2	25
Iobitridol	8	1	13
Natalizumab <sup>*,§</sup>	8	1	13

\* Farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo (aggiorn. AIFA n°15)

§ Farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA (con Registro)

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

<b>Principio attivo</b>	<b>Descrizione ADR</b> (secondo la terminologia MedDRA)
Lenalidomide	Accidente cerebrovascolare, agitazione, astenia, attacco di panico, conta delle piastrine diminuita, costipazione, diarrea, disestesia, dolore muscoloscheletrico, edema della faccia, edema periferico, eritema, esantema papulare, fibrillazione atriale, insonnia, ischemia
lomeprolo	Arresto cardiaco, arresto respiratorio, blocco atrioventricolare completo, congestione nasale, disfonia, dispnea, edema, edema delle labbra, edema localizzato, edema polmonare, edema polmonare acuto, eritema, eritema della palpebra, eritema generalizzato, eruzione cutanea
Amoxicillina ed inibitori enzimatici	Aggressione, broncospasmo, dermatite, diarrea, dispnea, dolore addominale, edema della faccia, edema della faringe, edema delle labbra, eritema, eruzione cutanea, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea tossica, esantema eritematoso, esantema maculo-papulare
Infliximab	Artrite, cancro della prostata, carcinoma gastrointestinale, carcinoma neuroendocrino della cute, conati di vomito, dispnea, dolore addominale, dolore addominale superiore, edema della lingua, epatite acuta, eritema, esantema eritematoso, infarto miocardico acuto
Amoxicillina	Angioedema, dermatite, epatite acuta, eritema, eruzione cutanea, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea tossica, ittero, lesione della cute, orticaria, prurito, prurito generalizzato, rossore, tensione della gola
Ketoprofene	Afonia, angioedema, cianosi, convulsione, dermatite, dermatite da contatto, dispnea, edema del palato, edema della faccia, edema della faringe, edema delle labbra, edema periferico, eritema, eruzione cutanea, frequenza cardiaca aumentata, iperemia, lacrimazione aumentata
Sorafenib	Alterazione dell'andatura, appetito ridotto, ascite, astenia, colestasi, diarrea, dolore, dolore addominale superiore, dolore agli arti, ematuria, esantema maculo-papulare, esfoliazione della cute, infiammazione della mucosa, iperemia, iperpiressia, lesione della cute
Allopurinolo	Agranulocitosi, angioedema, dermatite, edema della faccia, eritema, eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici, esantema eritematoso, neutropenia febbrile, orticaria, piressia, prurito, prurito generalizzato, sindrome di Stevens-Johnson
Ciprofloxacina	Aplasia midollare febbrile, broncospasmo, dispepsia, dispnea, dolore agli arti, dolore tendineo, edema, edema del palato, edema della faccia, edema delle labbra, eritema, eruzione cutanea, iperventilazione, orticaria, palpitazioni, parestesia, patologia respiratoria
Docetaxel	Broncospasmo, cianosi, dispnea, dolore, dolore dorsale, dolore osseo, edema della faccia, eritema, fastidio epigastrico, ipersensibilità, malessere, orticaria, rossore, sentire caldo, tensione della gola, tosse, trombocitopenia autoimmune
Levofloxacina	Afonia, cianosi, convulsione, dermatite bollosa, dispnea, disturbo dell'equilibrio, edema della faccia, edema periferico, eritema, eritema multiforme o polimorfo, eruzione cutanea, eruzione cutanea generalizzata, esfoliazione della cute, fosfeni, insonnia, mialgia
Erlotinib	Astenia, congiuntivite, dermatite, diarrea, dolore agli arti, emorragia della congiuntiva, eritema, eruzione cutanea, esantema papulare, infiammazione della mucosa, iperamilasemia, iperlipasemia,

	ipertransaminasemia, malessere, mialgia, nausea, paronichia
Ferro trivalente, preparati orali	Artralgia, cefalea, diarrea, disfagia, dispnea, dolore addominale superiore, dolore dorsale, dolore toracico, edema periferico, fastidio addominale, ipotonia, malessere, nausea, orticaria, pre-sincope, pressione arteriosa aumentata, prurito, prurito generalizzato, rossore,
Oxaliplatino	Brividi, broncospasmo, conati di vomito, diarrea, disestesia in sede di iniezione, dispnea, dolore addominale, dolore dorsale, dolore in sede di infusione, eritema, iperemia oculare, leucopenia, malessere, nausea, orticaria, parestesia, parestesia orale, piresia
Ioversolo	Dermatite allergica, dispnea, edema delle labbra, edema orbitale, insufficienza renale acuta, orticaria, orticaria meccanica, tosse, tremore

### Reazioni avverse gravi e non note

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

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

<b>Principio attivo</b>	<b>Descrizione ADR</b> (secondo la terminologia MedDRA)
Abatacept	Acidosi lattica, artrite reumatoide, ictus ischemico, insufficienza renale acuta, shock, trombosi cerebrale
Aciclovir	Alterazione dell'andatura, disartria
Acitretina	Placca cutanea
Agomelatina	Depressione maggiore, depressione, disturbo bipolare
Alteplasi	Saturazione di ossigeno diminuita, tumefazione delle labbra
Amiloride /HCTZ	Stato confusionale
amisulpride	Iponatremia, stato confusionale
Amox/clav	Dispnea, lacrimazione aumentata, rinorrea, tensione della gola
Amoxicillina triidrato	Epatite acuta, ittero, eruzione cutanea tossica
Arginina cloridrato	Iperidrosi, ipotensione, malessere, pallore, prurito generalizzato, tosse
Betametasona fosfato disodico	Dermatite bollosa, diarrea, dispnea, edema generalizzato, prurito, tachicardia, dispepsia, ipersensibilità
Bevacizumab	Cardiomiopatia, endoftalmite
Carboplatino	Arresto cardiaco, perdita di coscienza
Ciclofosfamida	Colite necrotizzante, colite ulcerativa, dimagrimento anomalo, iperpiressia, squilibrio elettrolitico, test per clostridium positivo
Claritromicina	Diplopia, strabismo, edema della faccia, reazione di fotosensibilità, tensione della cute, vertigine
Clopidogrel idrogenosolfato	Astenia, emiparesi
Clotiapina	Angioedema, cadute a terra improvvise, edema della lingua, edema delle labbra
Colchicina	Eritema multiforme o polimorfo
Exenatide	Asma cardiaco, broncopneumopatia, epilessie, meningioma benigno
Fenitoina sodica	Pancreatite acuta, psicosi acuta
Fluorouracile	linfadenopatia, piressia
Fulvestrant	Stomatite
Glatiramer acetato	Formicolio, iperpiressia, linfadenopatia
Infliximab	Edema della lingua, stenosi valvolare aortica
Interferone alfa 2a pegilato	Anemia emolitica con test di coombs positivo, colica renale
Itraconazolo	Sopore
Ketoprofene sale di lisina	Afonia, cianosi, convulsione, dispnea, edema della faringe, lacrimazione aumentata, rinorrea, tensione della gola
Leuprorelina acetato	Sindrome da iperstimolazione ovarica
Levofloxacin emiidrato	Afonia, cianosi, convulsione
Metilergometrina maleato	Colica biliare, patologia della colecisti
Metilprednisolone	Dermatite bollosa, diarrea, dispnea, edema generalizzato,

emisuccinato sodico	prurito, tachicardia
Metotrexato sodico	Carcinoma gastrointestinale
Nicergolina	Orticaria
Nitrofurantoina	Piressia
Paroxetina mesilato	Fibrillazione atriale
Pravastatina sodica	Anemia da carenza di folati, anemia da carenza di vitamina b12, eosinofilia, malassorbimento, steatorrea
Prometazina cloridrato	Agitazione, sopore
Propofol	Epatite acuta
Remifentanil	Epatite acuta
Ropinirolo	Vasculite leucocitoclastica
Salbutamolo solfato	Dispepsia
Saxagliptin cloridrato	Blocco atrio-ventricolare, bradicardia
Sodio fosfato monobasico monoidrato/sodio fosfato bibasico eptaidrato	Ipotonia, perdita di coscienza, ptosi palpebrale, sopore, tetania, dolore addominale superiore, eritema generalizzato, orticaria, prurito
Sodio oxibato	Cancro della mammella
Spiramicina	Dolore addominale, iperpiressia
Topiramato	Psicosi acuta
Trazodone cloridrato	Sopore
Valaciclovir cloridrato	Epatite acuta
Warfarin sodico	Ematoma coroidale
Zolfo esafluoruro	Eruzione cutanea tossica

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

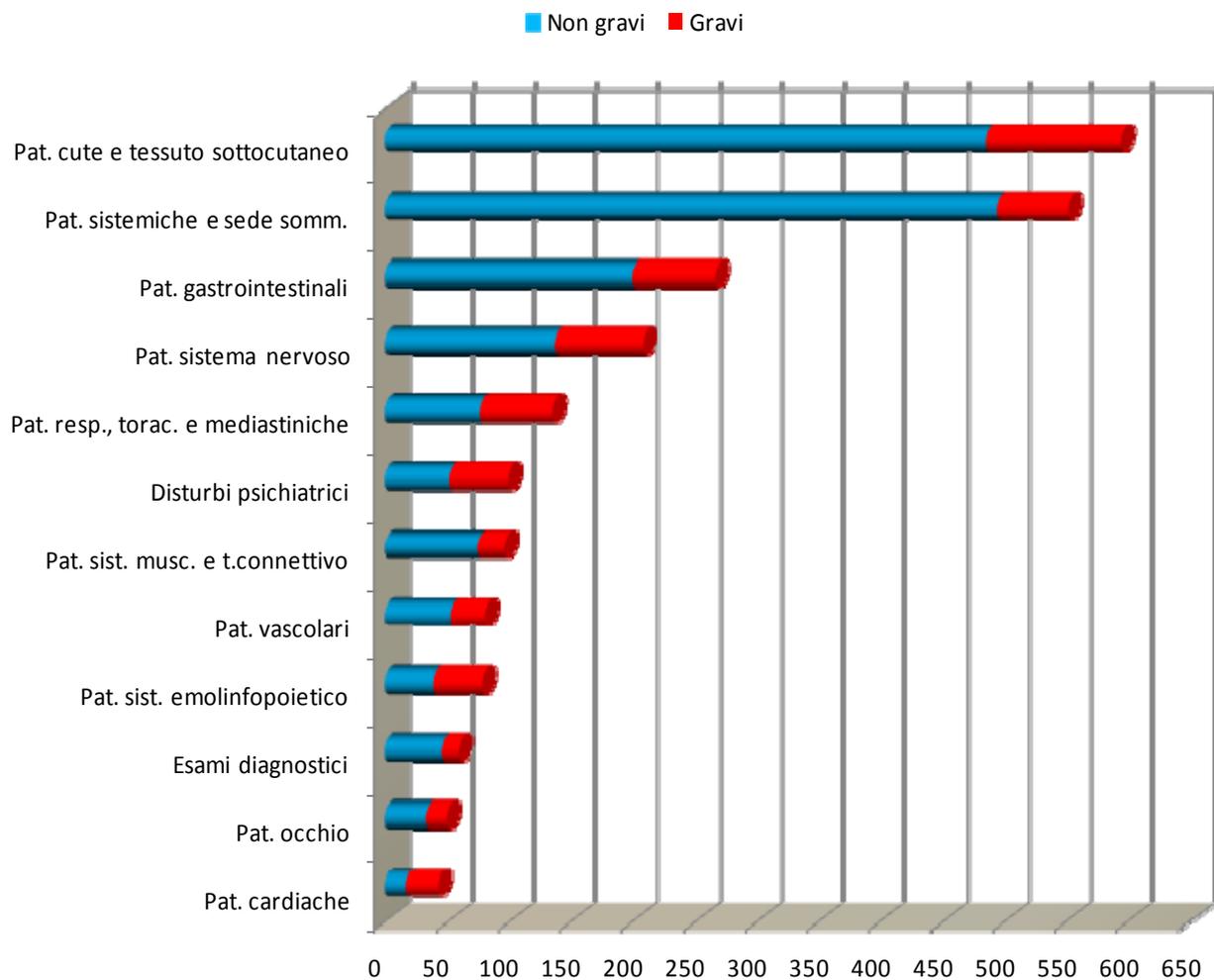
<b>Principio attivo</b>	<b>Descrizione ADR (secondo terminologia MedDRA)</b>
Anatossina tetanica + anatossina difterica	Epistassi,paralisi flaccida,parestesia,petecchie
Antigene meningococco c polisaccaridico pur/con	Dispnea
Difterite+h influenzae b+pertosse+polio+tetano+epat b	Cianosi,iperidrosi,ipertonia,morte,pallore,perdita di coscienza,petecchie,porpora trombocitopenica,sguardo fisso,trombocitopenia
Papillomavirus (tipi umani 16, 18)	Non reattivo agli stimoli
Pneumococco, antigene polisac purificato coniugato	Cianosi,iperidrosi,ipertonia,mastoidite,morte,pallor e,perdita di coscienza,petecchie,pianto,porpora trombocitopenica,sguardo fisso,trombocitopenia
Vaccino influenzale inat., virus split o antigene di superf.	Acuità visiva ridotta,anemia emolitica autoimmune,dolore radicolare cervicale,papilloflebite,vitreite (glaucoma)
Vaccino poliomielitico, trivalente,inattivato,a virus intero	Paralisi flaccida
Vaccino varicelloso, vivo attenuato	Nistagmo,strabismo,tachicardia

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

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

Al primo posto ci sono le ADR riconducibili al SOC “patologie della cute e dal tessuto sottocutaneo”, a seguire i SOC delle “patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione” e delle “patologie gastrointestinali”.

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



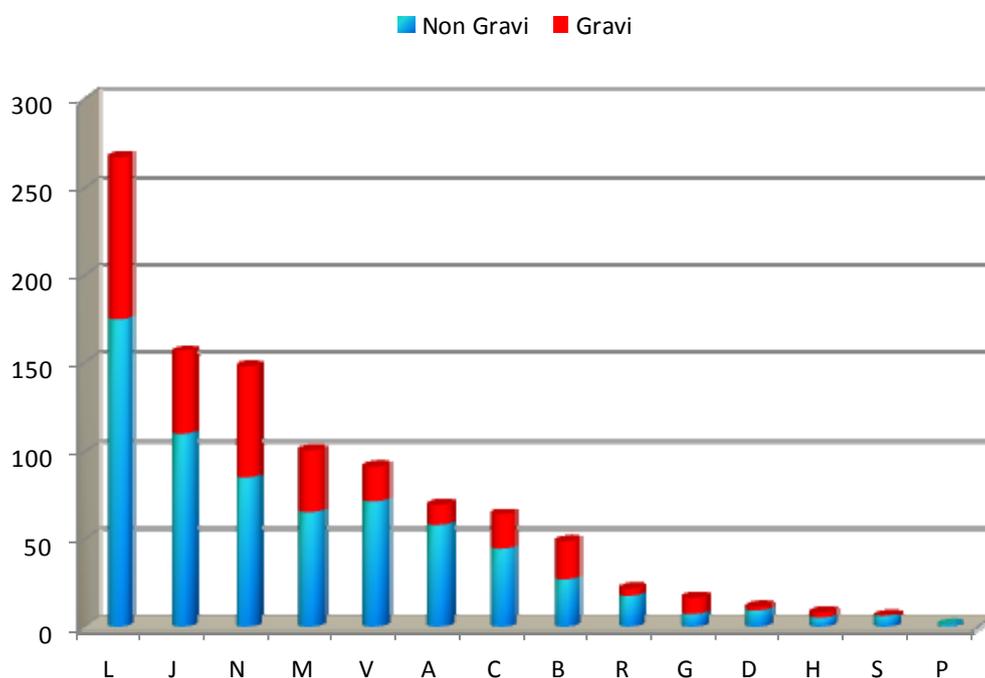
### Distribuzione dei farmaci sospetti secondo il primo livello della classificazione ATC

Nell'analisi per categorie terapeutiche (ATC) sono stati inclusi tutti i farmaci indicati come sospetti nelle corrispondenti schede di segnalazione (Figura 8). Su un totale di 1015 farmaci sospetti, il 93% circa rientra negli 8 ATC di I livello riportati in Figura 8.

Il maggior numero di segnalazioni ha riguardato i farmaci antineoplastici e immunomodulatori (ATC L) (267, 34% gravi) e gli antimicrobici per uso sistemico [ATC J, esclusi i vaccini (ATC J07) descritti in dettaglio nella Tabella 6].

I principi attivi del gruppo ATC G si confermano quelli più frequentemente associati a reazioni avverse gravi, con un valore pari al 53% circa del totale delle segnalazioni della classe. Anche nei gruppi ATC N, C e M sono state raggiunte percentuali elevate di ADR gravi con il 43%, 30% e 36%, rispettivamente.

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



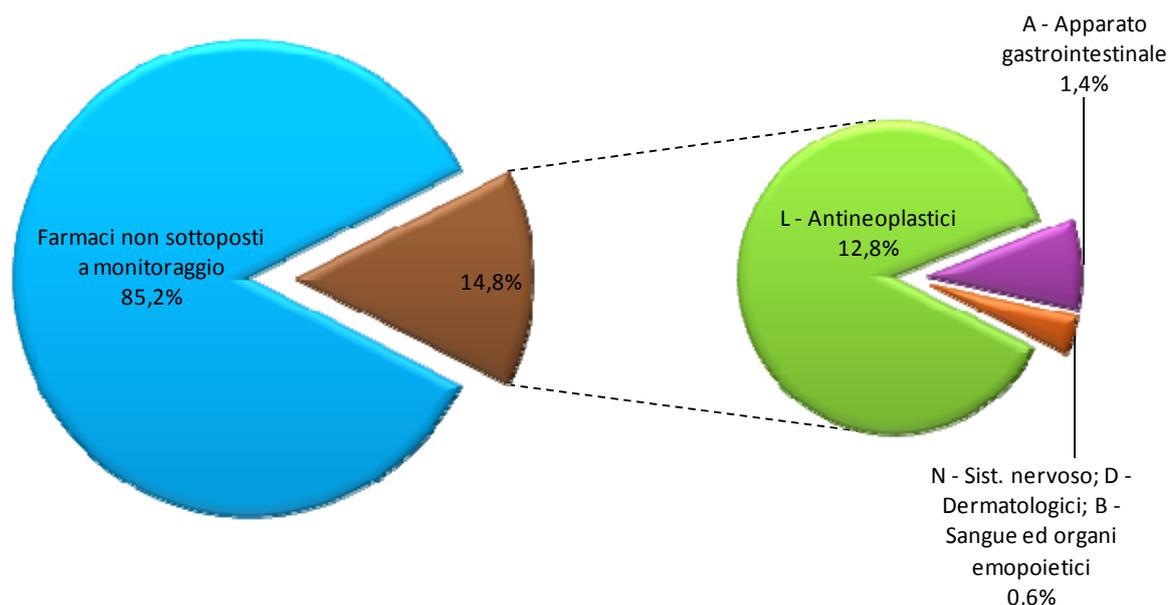
## Farmaci sottoposti a Registro di monitoraggio AIFA

I registri di monitoraggio (<http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it>) sono strumenti introdotti dall'AIFA con l'obiettivo di verificare l'uso appropriato di nuovi farmaci e governare i meccanismi di rimborso da parte del Servizio Sanitario Nazionale (*cost sharing, risk sharing, payment by results*).

Per questi farmaci sottoposti a monitoraggio, i medici, oltre ad inserire nella piattaforma del Registro le reazioni avverse che si sono verificate in corso di terapia, devono anche inviare al RAFV della struttura di appartenenza la scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa compilando e stampando il modello di scheda disponibile nel Registro online affinché il RAFV possa procedere con l' suo inserimento nella RNF.

Nella Figura 9 i farmaci sospetti indicati nelle schede di segnalazione sono suddivisi in base alla loro appartenenza o meno a un Registro di monitoraggio AIFA. Rispetto al totale dei farmaci sospetti segnalati, il numero di farmaci sottoposti a Registro nel 2011 ha rappresentato il 15% circa (149 su 1015).

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

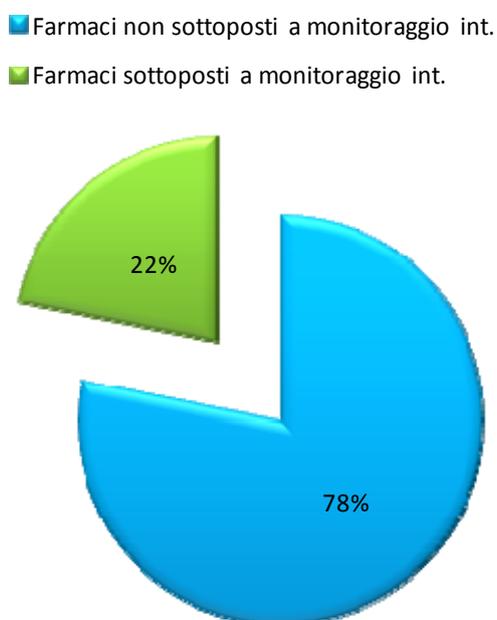


### Farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo

Oltre a tutti i vaccini, rientrano in questa condizione di sorveglianza speciale alcune categorie di farmaci, come le nuove entità chimiche, le estensioni di indicazioni di farmaci già in commercio, i farmaci per i quali è stata approvata una modifica delle condizioni d'impiego.

Per l'anno 2011, il numero complessivo di farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo (Figura 10) è risultato pari al 22% circa rispetto al totale dei farmaci sospetti segnalati.

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



Il dettaglio di tutte le ADR segnalate per i farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo è riportato nella Tabella 10: alcune di esse sono state già descritte nella Tabella 8 poiché trattasi di molecole con numero elevato di segnalazioni.

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

<b>Principio attivo</b>	<b>N. segn.</b>	<b>Descrizione ADR</b>	<b>Nota</b>
Lenalidomide	53	Accidente cerebrovascolare, astenia, conta delle piastrine diminuita, costipazione, diarrea, dolore muscoloscheletrico, edema della faccia, edema periferico, eritema, esantema papulare, fibrillazione atriale	Si
		Agitazione, attacco di panico, disestesia	No
Sorafenib	16	Astenia, diarrea, dolore, dolore addominale superiore, dolore agli arti, esantema maculo-papulare, esfoliazione della cute, iperemia, iperpiressia	Si
		Alterazione dell'andatura, appetito ridotto, ascite, colestasi, ematuria, infiammazione della mucosa	No
Docetaxel	15	Broncospasmo, dispnea, dolore, dolore dorsale, dolore osseo, edema della faccia, eritema, ipersensibilità, malessere, orticaria, rossore, sentire caldo, tensione della gola, tosse, trombocitopenia autoimmune	Si
		Cianosi, fastidio epigastrico	No
Exenatide	8	Cefalea, diarrea, nausea, vomito	Si
		Amilasi ematica aumentata, asma cardiaco, broncopneumopatia, epilessie, iperfagia, lipasi aumentata, meningioma benigno	No
Clopidogrel	8	Capogiro, conati di vomito, dolore addominale superiore, edema periferico, ematoma subdurale, eritema, neutropenia, neutropenia febbrile, parestesia, prurito generalizzato	Si
		Astenia, brividi, emiparesi, ipercloridria, malessere, sensazione di soffocamento, nausea	No
Bevacizumab	8	Cardiomiopatia, diarrea, dolore toracico, infiammazione della mucosa, trombosi venosa profonda	Si
		Endoftalmite, ipotensione, sonnolenza, tachicardia	No
Natalizumab	8	Eosinofilia, ipersensibilità a farmaci, orticaria, reazione anafilattica, recidiva di malattia, recidiva di sclerosi multipla	Si
		Autolesionismo intenzionale	No
Saxagliptin	7	Lipasi aumentata, vomito	Si
		Amilasi ematica aumentata, blocco atrio-ventricolare, bradicardia, diarrea, nausea, transaminasi aumentate	No
Sunitinib	7	Anemia, artralgia, cute secca, conta delle piastrine diminuita, diarrea, dolore addominale, dolore addominale superiore, gastrite emorragica, infiammazione della mucosa, osteonecrosi della mascella	Si
		Fosfeni, infezione in sede di impianto, mal di denti	No
Liraglutide	6	Diarrea, nausea, vertigine, vomito	Si
		Amilasi ematica aumentata, edema, infiammazione gastrointestinale, lipasi aumentata, sonnolenza	No
Sitagliptin	6	Edema della faccia, eritema, esantema maculo-papulare	Si
		Amilasi ematica aumentata, lipasi aumentata, prurito, prurito generalizzato	No
Acido zoledronico	5	Osteonecrosi, osteonecrosi della mascella	Si
Olanzapina	4	Sindrome maligna da neurolettici	Si
		Insufficienza nella funzione renale, piressia,	No
Dasatinib	4	Broncopolmonite, enterocolite emorragica, versamento della pleura	Si
		Cellulite del sacco lacrimale	No
Abatacept	4	Acidosi lattica, artrite reumatoide, ictus ischemico, infezione gastrointestinale da citomegalovirus, insufficienza renale acuta, psoriasi pustolosa, shock, trombosi cerebrale	No
Ribavirina	4	Aggressione, astenia, cadute a terra improvvise, depressione, emorragia subaracnoidea, tumore maligno del fegato	Si
		Capacità psicomotorie compromesse, comportamento impulsivo, disforia, edema gravitazionale, trombosi della vena porta	No
Cetuximab	3	Eruzione cutanea, eruzione da farmaci, infiammazione della mucosa, ipotensione, tossicità della cute	Si

		Pancitopenia	No
Timololo, associazioni	3	Tachicardia	Si
Indacaterolo	3	Edema periferico, tosse	Si
		Dispnea, dolore, prurito	No
Leflunomide	3	Carcinoma della cervice, leiomiiosarcoma, neuropatia sensitiva periferica, parestesia	Si
		Emorragia vaginale, dolore pelvico, mialgia	No
Agomelatina	3	Suicidio riuscito	Si
		Acatisia, depressione, depressione maggiore, disturbo bipolare, spasmi muscolari	No
Fentanil	3	Bocca secca, costipazione, dispnea, stato confusionale, tremore	Si
		Appetito ridotto, disidratazione, pre-sincope, vampata di calore	No
Trastuzumab	3	Dispnea, esantema pruriginoso, fibrosi del polmone, papula, reazione della cute, tremore, vampata di calore	Si
		Dilatazione del ventricolo, disfunzione diastolica, iperidrosi	No
Nilotinib	3	Astenia, compromissione della memoria, stato confusionale, trombocitopenia	Si
Tadalafil	2	Ipertensione	Si
		Ipertonia	No
Metformina e sitagliptin	2	Cefalea, palpitazioni, prurito, stato confusionale, vertigine, visione offuscata	Si
Sodio oxibato	2	Nausea	Si
		Cancro della mammella	No
Repaglinide	2	Dolore renale, mialgia, piressia	No
Acido nicotinico, associazioni	2	Ipotensione, orticaria	Si
		Laringospasmo, tendinite	No
Febuxostat	2	Eritema generalizzato, gotta, prurito generalizzato, vampata di calore, vomito	Si
Everolimus	2	Polmonite	Si
		Infiammazione della mucosa, tosse	No
Immunoglob, umane normali	2	Eritema, trombosi della vena mesenterica	Si
Metformina e pioglitazone	1	Anemia, ritenzione di liquidi	Si
Interferone beta-1b	1	Livido	Si
		Dermoipodermite	No
Imatinib	1	Edema, eruzione cutanea	Si
		Astenia	No
Tocilizumab	1	Orticaria	Si
Atomoxetina	1	Transaminasi anormali	Si
Metilfenidato	1	Tachicardia	Si
Galsulfasi	1	Frequenza cardiaca aumentata, saturazione di ossigeno diminuita	Si
		Rumori respiratori anormali	No
Silodosina	1	Eiaculazione retrograda	Si
Dipiridamolo/ASA	1	Fastidio al torace, tachicardia	Si
Dabigatran etexilato	1	Orticaria	Si
Romiplostim	1	Embolia polmonare e infarto polmonare, trombosi venosa profonda	Si
Eritropoietina	1	Prurito	Si
Pantoprazolo	1	Bocca secca, disfagia	Si
Vinflunina	1	Affaticamento, costipazione, dolore osseo, stomatite	Si
		Flatulenza	No
Temozolomide	1	Neutropenia, piressia, trombocitopenia	Si
Pegvisomant	1	Eritema in sede di iniezione	Si
Levetiracetam	1	Dermatite allergica	Si
Etravirina	1	Edema delle labbra	Si
		Edema della lingua	No
Idursulfasi	1	Broncospasmo, orticaria	Si

## ANALISI DEI SEGNALI

Come accennato nella introduzione del presente Rapporto, il GdL attivo presso l'AIFA analizza ogni 3 mesi il database IDVigilance, archivio nel quale sono contenute tutte le schede di sospetta ADR prodotte nel nostro paese. Uno degli scopi principali di questo accorpamento è quello di avere a disposizione un numero maggiore di segnalazioni da cui fare emergere potenziali segnali, ovvero sospette associazioni causali tra farmaci e reazioni avverse non note precedentemente.

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

Di seguito, si riporta per intero l'approfondimento dei segnali affidati alla Regione Emilia Romagna riguardanti la possibile associazione tra sodio ferrigluconato e reazioni di ipersensibilità (documento pubblicato sul portale dell'AIFA nella sezione dedicata all'analisi del segnale<sup>6</sup>). l'associazione tra noretisterone e parestesia e nomegestrolo e anomalie della visione.

---

<sup>6</sup> [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/sodio\\_ferrigluconato\\_e\\_ipersensibilita.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/sodio_ferrigluconato_e_ipersensibilita.pdf)

## **Sodio ferrigluconato e reazioni di ipersensibilità**

### **Introduzione**

Il sodio ferrigluconato è indicato per il trattamento delle anemie ferroprive, condizione che può derivare da un'inadeguata assunzione di ferro, da malassorbimento, da perdite ematiche o da un aumento del fabbisogno, come può verificarsi in gravidanza. L'anemia ferropriva è più comune nelle donne in età fertile (4-8%), mentre negli uomini e nelle donne in postmenopausa è una condizione rara[1]. In alcuni pazienti, il trattamento per via orale con ferrigluconato può risultare non efficace (malattia concomitanti oppure bassa compliance possono rendere inadeguata la risposta al ferro; inoltre la somministrazione per via orale richiede diversi mesi per determinare la creazione di depositi di ferro) o caratterizzato dalla comparsa di effetti indesiderati (nausea, fastidio alla parte alta dello stomaco, stipsi, diarrea), rendendo necessaria la somministrazione per via parenterale. La terapia per via e.v. dovrebbe essere istituita solo quando necessaria, poiché possono verificarsi fenomeni di ipersensibilità acuta, comprese reazioni anafilattiche, con una incidenza che varia dallo 0,1% allo 0,6% [2]. I sintomi sono variabili e comprendono palpitazioni, parestesie, prurito, tosse, orticaria e angioedema, difficoltà respiratoria dovuta a edema laringeo o a broncospasmo, accompagnati o meno da un interessamento gastrointestinale, fino alla comparsa di shock[3].

### **I dati della segnalazione**

Al 31/06/2011, la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) conteneva 357 segnalazioni in cui il ferrigluconato è riportato come farmaco sospetto, di cui 250 schede circa riguardano reazioni di ipersensibilità insorte nella maggior parte dei casi durante l'infusione del farmaco o nell'arco della giornata. Di queste, meno del 15% hanno interessato pazienti di sesso maschile e la distribuzione per età mostra che oltre il 75% dei soggetti coinvolti rientra nell'intervallo 18-55. La reazione viene indicata come grave in 84 schede e in 28 casi ha messo il paziente in pericolo di vita. I termini più ricorrenti nelle segnalazioni sono orticaria, dispnea, ipotensione, tachicardia, shock anafilattico, parestesia. Nella maggior parte dei casi (circa l'80%) si è osservata una risoluzione completa entro un giorno dall'insorgenza dei sintomi.

## **Altre fonti di informazioni**

In passato, le reazioni di ipersensibilità erano il principale deterrente per la terapia con ferro e.v., particolarmente quando si utilizzava il ferro destrano ad elevato peso molecolare. Questo problema sembrava essersi ridotto con l'introduzione di ferro destrano a basso peso molecolare, del ferro sucrosio, del ferro saccarato e del ferro gluconato (l'unico disponibile in Italia per la somministrazione e.v.), tuttavia i dati disponibili in letteratura sono tuttora controversi e non consentono di confermare tale ipotesi.

La scheda tecnica del prodotto a base di ferro gluconato in commercio negli Stati Uniti (Ferrlecit®) descrive, tra le avvertenze speciali, la possibile insorgenza di reazioni di ipersensibilità gravi fino alla morte. Inoltre, tra gli effetti avversi emersi dall'esperienza *post-marketing* è riportata una incidenza di reazioni allergiche dello 0,5% dopo singola dose e dello 0,7%-1,6% con somministrazioni multiple. Le reazioni emerse dalla segnalazione spontanea indicate includono reazioni di tipo anafilattico, shock, ipotensione e parestesia[4].

## **Perché accade**

Il meccanismo patogenetico non è stato ancora del tutto chiarito. Si ipotizza che esso sia multifattoriale, ovvero su base allergica, con sintomi di rapida insorgenza dopo somministrazione di una piccola dose e comparsa di ipotensione, bronco e laringospasmo, angioedema ecc., ma anche mediato da meccanismi di tossicità dose e tempo-dipendenti. Poter effettuare tale distinzione è di fondamentale importanza per la prosecuzione o meno della terapia: nel caso di reazioni da tossicità infatti sarà sufficiente ridurre dose e tempo di infusione. A supporto di tali evidenze sono i risultati di uno studio pubblicato nel 1994 e condotto in pazienti che avevano manifestato reazioni anafilattoidi a seguito della terapia e.v. con ferro destrano. Tali pazienti sono stati sottoposti a test per valutare la degranolazione dei basofili (e il conseguente rilascio di istamina) e la formazione di anticorpi IgE e IgG specifici. Di tutti i soggetti esaminati, solo un paziente, affetto da lupus eritematoso, è risultato positivo ai test.

## **Commento**

Nel paragrafo "avvertenze speciali" della scheda tecnica del preparato di ferro non sono forniti adeguati suggerimenti per la gestione del rischio qualora il paziente manifesti reazioni di ipersensibilità acuta[5]. Il farmaco deve essere utilizzato in ambiente ospedaliero o ad esso assimilabile, ciò nonostante il regime di dispensazione (RR) ne permette l'acquisto e l'utilizzo anche al di fuori di tali strutture. Ciò rafforza la necessità di accompagnare il farmaco

da un'adeguata scheda tecnica che aiuti l'operatore sanitario nella gestione del rischio associato alla somministrazione del farmaco, come già previsto in altri Paesi.

### **Come comportarsi**

A scopo precauzionale, è consigliabile:

- monitorare il paziente per la possibile insorgenza di segni e sintomi di ipersensibilità fino a 30 minuti dopo la somministrazione del farmaco.
- somministrare il farmaco solo in ambienti attrezzati per il trattamento immediato di reazioni di ipersensibilità acuta.
- attenersi a quanto indicato nella scheda tecnica del Ferlixit®, dove si raccomanda di iniettare il preparato molto lentamente, al fine di ridurre il rischio di insorgenza di tali reazioni avverse.
- sospendere il farmaco ai primi segni o sintomi di ipersensibilità/anafilassi.

### **Per saperne di più**

1 – <http://emedicine.medscape.com/article/202333-overview>

2 – David L. Burns and James J. Pomposelli. Toxicity of parenteral iron dextran therapy. *Kidney international*, Vo. 55, Suppl. 69 (1999).

3 – Goodman & Gilman. *Le basi farmacologiche della terapia*. Edizione italiana.

4 – Ferrlecit® - Prescribing Information.

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/020955s013s015lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020955s013s015lbl.pdf)

5 – Ferlixit® - Riassunto Caratteristiche del Prodotto – Compendio Farmaceutico Telematico.

## **Nomegestrolo e anomalie della visione**

### **Introduzione**

Il nomegestrolo acetato, farmaco dotato di attività progestinica e di azione antiandrogenica, è indicato per il trattamento dei disturbi del ciclo mestruale dovuti ad assenza o scarsa secrezione di progesterone quali anomalie del ciclo (oligomenorrea, polimenorrea, amenorrea), emorragia uterina funzionale (metrorragia, menorragia), sintomi funzionali durante le mestruazioni (dismenorrea primaria) e in associazione agli estrogeni come terapia ormonale sostitutiva in post-menopausa.<sup>1</sup>

### **I dati della segnalazione**

Al 31/12/2011, nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) sono contenute 32 segnalazioni riguardanti il nomegestrolo, di cui una nella quale vengono segnalate come reazioni avverse (ADR) cefalea e visione offuscata. La specialità coinvolta è il Nomegestrol Finderm<sup>®</sup> assunta da una donna asiatica, di 46 anni, affetta da diabete.

Da una analisi condotta nella banca dati IDVigilance emergono altri 2 casi di anomalie della visione da progestinici: nel primo il farmaco sospetto è il nomegestrolo (ADR indicata come grave), nel secondo, risalente al 1997, è il medrossiprogesterone. Entrambe le schede non sono visualizzabili nella RNF per cui non è possibile ottenere informazioni aggiuntive.

### **Altre fonti di informazioni**

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del nomegestrolo, nella sezione delle avvertenze speciali, raccomanda di interrompere l'uso del farmaco in caso di malattie oculari (diplopia, perdita parziale o totale della vista, lesioni vascolari della retina). Nel *Public Assessment Report*<sup>2</sup> del nomegestrolo reperibile nel sito delle "Autorità Europee dei medicinali ad uso umano e veterinario" la stessa avvertenza è riportata anche tra gli effetti indesiderati. In letteratura non vi sono riferimenti circa il possibile nesso causale tra nomegestrolo e disturbi visivi. Al contrario, nel sito della FDA<sup>3</sup> è presente una guida sui trattamenti in fase post menopausale (*FDA Office of Women's Health*) che riporta i rischi associati all'uso di terapie ormonali, fra cui la pillola monofasica progestinica: tra gli effetti indesiderati, vengono citati problemi alla vista da medrossiprogesterone acetato, sostanza appartenente alla stessa classe molecolare del nomegestrolo.

### **Perché accade**

Il meccanismo biologico alla base della insorgenza di ADR oculari in corso in terapia con nomegestrolo non è noto. Poiché la superficie oculare contiene recettori estrogenici e

progestinici a livello congiuntivale, corneale e delle ghiandole di Meibomio, non è da escludere che il nomegestrolo possa avere un ruolo nella comparsa di ADR oculari. Una revisione<sup>4</sup> pubblicata nel 2005 sulla rivista *Gynecological Endocrinology* ipotizza che l'insorgenza di alcuni disturbi oculari, quali la xeroftalmia, possa essere determinata dalla riduzione dei livelli sierici di androgeni, fenomeno che potrebbe verificarsi anche con farmaci ad attività antiandrogenica come il nomegestrolo.

### **Commento**

I dati ad oggi disponibili non consentono di trarre conclusioni sulla possibile correlazione tra nomegestrolo e anomalie della visione. La presenza di questo tipo di segnalazioni non solo per nomegestrolo ma anche per il medrossiprogesterone fa ipotizzare che si tratti di una ADR che coinvolge l'intera classe dei progestinici e non solo il singolo principio attivo. Stante le poche segnalazioni disponibili si potrebbe trattare di una complicanza rara, ma che potrebbe assumere un importante impatto clinico considerato il consumo non trascurabile del farmaco (1,8 DDD/1000 ab/die nel periodo gennaio-settembre 2011, secondo i dati del Rapporto OSMED).

### **Come comportarsi**

Alla luce delle scarse evidenze disponibili, è auspicabile una attenta vigilanza da parte dei medici che prescrivono il nomegestrolo e altri progestinici per la comparsa di disturbi a carico della vista. Ciò può essere attuato consigliando alle pazienti una visita specialistica al momento della prima prescrizione per valutare lo stato di salute degli occhi. Qualora in corso di terapia compaiano disturbi oculari, occorre valutare l'opportunità di sospendere il trattamento con nomegestrolo e di sostituirlo con un altro prodotto avente le medesime indicazioni terapeutiche.

### **Per saperne di più**

1. Nomegestrol Finderm® - Riassunto Caratteristiche del Prodotto – Compendio Farmaceutico Telematico (aggiornamento n. 15 del 20/03/2012).
2. PAR Decentralised Procedure “Nomegestrol EG 5 mg tablets” Federal Agency for Medicines and Health Products.
3. <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForWomen/ucm118627.htm>
4. Menopause and dry eye. A possible relationship. *Gynecological Endocrinology*, May 2005; 20(5): 289–298. P. Versura e E. C. Campos.

## **Noretisterone e parestesia**

### **Introduzione**

Il noretisterone è un potente progestinico i cui effetti indesiderati interessano per lo più il sistema circolatorio (tromboembolismo venoso, ictus emorragico/ischemico), l'apparato riproduttivo, la mammella (emorragia uterina/vaginale) e la cute (cloasma), mentre determinano meno frequentemente lo sviluppo di tumori (cancro mammario/cervicale).

### **I dati della segnalazione**

Al 31 dicembre 2011, nella banca dati della segnalazione italiana sono presenti 6 casi di parestesia da noretisterone, di cui 1 inserito nel secondo semestre 2011 e 2 compilati in maniera non esaustiva.

Sul totale delle schede visualizzabili (n=4), il 100% riguarda donne di età media pari a 43 anni che hanno assunto il noretisterone oralmente per il trattamento di patologie quali la metrorragia, la menorragia e l'endometriosi. In una scheda di segnalazione non è stata riportata l'indicazione d'uso.

In tre segnalazioni la reazione è indicata come non grave e soltanto in una scheda l'entità della reazione è stata definita grave.

Nel 50% dei casi (n=2) è stato segnalato un dechallenge con miglioramento della reazione, mentre in un solo caso l'esito è stato negativo. Infine, per un paziente viene indicato il miglioramento della reazione trascorsi due mesi dalla data di insorgenza nonostante non venga segnalata la sospensione del farmaco.

In due schede di segnalazione la reazione è insorta dopo 1 giorno dalla somministrazione del noretisterone, mentre in un'altra scheda dopo 8 giorni. In un unico caso la reazione si è verificata dopo 30 giorni di trattamento.

### **Altre fonti di informazioni**

Nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del noretisterone, tra le patologie del sistema nervoso sono citati mal di testa ed emicrania, ma non è riportata alcuna casistica di parestesia o altra reazione che ad essa riconducibile (ad es. formicolio, neuropatia periferica)<sup>1</sup>.

Nella banca dati Micromedex® gli eventi avversi neurologici da noretisterone che vengono descritti riguardano vertigini, mal di testa e insonnia<sup>2</sup>.

Dalla ricerca condotta in letteratura non emerge alcun riferimento a casi di parestesia associati all'assunzione del noretisterone. Addirittura, secondo alcuni autori l'uso del

noretisterone in donne in post-menopausa dovrebbe determinare una diminuzione dei sintomi tipici come vampate di calore e parestesia<sup>3, 4</sup>.

La banca dati dell'OMS contiene 34 segnalazioni di parestesia da noretisterone che coinvolgono donne con età media di 36 anni; tra queste, ci sono 14 casi riguardanti donne di età < 35 anni.

### **Perché accade**

Il noretisterone ha dimostrato di provocare frequentemente emicrania, i cui sintomi focali includono: disturbi visivi omonimi, parestesia e/o intorpidimento unilaterale, debolezza monolaterale, afasia o disordini del linguaggio non classificabili. Ci sono evidenze circa la cefalea da progestinici, ma la patogenesi della parestesia non è ben documentata. È noto come molti farmaci siano neurotossici e il noretisterone, essendo lipofilo, attraversa facilmente le barriere anatomiche (in particolare quella ematoencefalica) danneggiando i neuroni con insorgenza di gravi deficit neurologici. Non è da escludere che il noretisterone possa causare parestesia attraverso meccanismi indiretti (neurotossicità secondaria) o diretti (neurotossicità primaria)<sup>5</sup>.

### **Commento**

Sulla base di queste segnalazioni, la parestesia (o formicolio), condizione che può verificarsi come conseguenza della menopausa, è difficilmente imputabile ad essa considerando sia la giovane età delle donne coinvolte sia le indicazioni per le quali il noretisterone è stato assunto.

La conoscenza della potenziale neurotossicità del noretisterone è di particolare importanza visto il largo impiego del farmaco. Infatti, sebbene il consumo dei progestinici sia leggermente diminuito nei primi nove mesi del 2011 rispetto al 2010 ( $\Delta\%$  DDD: -5,0), il noretisterone viene impiegato per disturbi la cui gravità è tale da far considerare la neuropatia un rischio non sempre accettabile.

### **Come comportarsi**

Lo sviluppo della parestesia non sempre è correlato alla durata del trattamento e, come qualsiasi reazione avversa neurologica, può insorgere all'inizio o alla brusca sospensione della terapia, ma anche a distanza di molti mesi o anni dall'inizio del trattamento cronico con il farmaco. Poiché i dati disponibili fanno ritenere la parestesia da noretisterone una reazione avversa reversibile, è opportuno che il farmaco venga interrotto tempestivamente qualora tale ADR compaia al fine di consentirne una rapida risoluzione. Gli operatori sanitari dovrebbero monitorare attentamente le donne che usano il noretisterone.

### **Per saperne di più**

1. Compendio Farmaceutico Farmadati – aggiornato al n.13 del 16.03.2012.
2. Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically.
3. The impact of a monophasic continuous estro-progestogenic treatment on Latin American menopausal women. Susana Bassol et al. Maturitas. 2005 Mar 14;50(3):189-95.
4. Effects of two years' estrogen-gestagen replacement on climacteric symptoms and gonadotropins in the early postmenopausal period. Hagen C, Christensen MS, Christiansen C, Stocklund KE, Transbøl I. Acta Obstet Gynecol Scand. 1982;61(3):237-41.
5. Reazioni avverse a farmaci – Sospetto e diagnosi. Caputi A.P. et al. 2009; 191-214.

## CONCLUSIONI

Il numero di schede prodotte dall'Emilia-Romagna per l'anno 2011 ha registrato un calo del 6%. Tale andamento ha interessato anche altre regioni, tuttavia non mancano realtà italiane che, invece, hanno visto aumentare le proprie segnalazioni. Parzialmente soddisfacente risultano il tasso di segnalazione x 100.000 abitanti e il tasso di segnalazioni di ADR gravi, mentre rimane scarsa la partecipazione di farmacisti, infermieri, MMG, PLS e dei cittadini. Evidentemente, le iniziative rivolte a sensibilizzare gli operatori sanitari a questo tema hanno avuto solo effetti di breve durata, indicando perciò la necessità di interventi formativi sistematici con un maggior coinvolgimento dei responsabili aziendali di farmacovigilanza.

A partire dall'anno in corso, il CRFV dell'Emilia Romagna entrerà a far parte ufficialmente del comitato di redazione della rivista FOCUS ([www.farmacovigilanza.eu](http://www.farmacovigilanza.eu)), il bollettino indipendente rivolto a medici e altri operatori sanitari che operano nel campo della sicurezza dei farmaci. Fondato dall'Unità di farmacologia Medica dell'Università di Verona diretta dal Prof. Velo, FOCUS tratta temi di attualità in particolare sulle reazioni avverse da farmaci, utilizzando prioritariamente i bollettini indipendenti aderenti all'*International Society of Drug Bulletins* (ISDB) e i bollettini nazionali di farmacovigilanza. Tuttavia, non sarà interrotta la pubblicazione periodica del Bollettino Regionale "Pillole di Sicurezza".<sup>7, 8</sup>

Entro il mese di luglio, ci saranno importanti novità legislative sulla farmacovigilanza in recepimento di direttive europee a cui sarà dato ampio risalto nel corso dei prossimi incontri con i rappresentanti della farmacovigilanza regionale.

---

<sup>7</sup> <http://www.saluter.it/documentazione/materiale-informativo/schede-informative/pillole-di-sicurezza>

<sup>8</sup> <http://www.crevif.it/home/farmacovigilanza/pillole-di-sicurezza/>

## LINK UTILI

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

Salut-ER – Il portale del servizio sanitario regionale della Regione Emilia Romagna:  
[http://www.saluter.it/wcm/saluter/sanitaer/ssr/assistenza\\_farmaceutica/farmacovigilanza.htm](http://www.saluter.it/wcm/saluter/sanitaer/ssr/assistenza_farmaceutica/farmacovigilanza.htm)

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

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza: [www.GruppoGif.org](http://www.GruppoGif.org)

e-Farmacovigilanza.it: [www.e-farmacovigilanza.it](http://www.e-farmacovigilanza.it)

Farmacovigilanza.net: [www.farmacovigilanza.net](http://www.farmacovigilanza.net)

Farmacovigilanza.org: [www.farmacovigilanza.org](http://www.farmacovigilanza.org)

Farmacovigilanza.eu: [www.farmacovigilanza.eu](http://www.farmacovigilanza.eu)

EMA - The European Medicines Agency - Pharmacovigilance

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000190.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058002d89cb01ac058002d89c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000190.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058002d89cb01ac058002d89c)

FDA Drug Safety Newsletter:

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

Food and Drug Administration USA: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

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

Australian Prescriber and Adverse Drug Reaction Bulletin: [www.australianprescriber.com](http://www.australianprescriber.com)

MHRA Drug safety update:

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

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

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