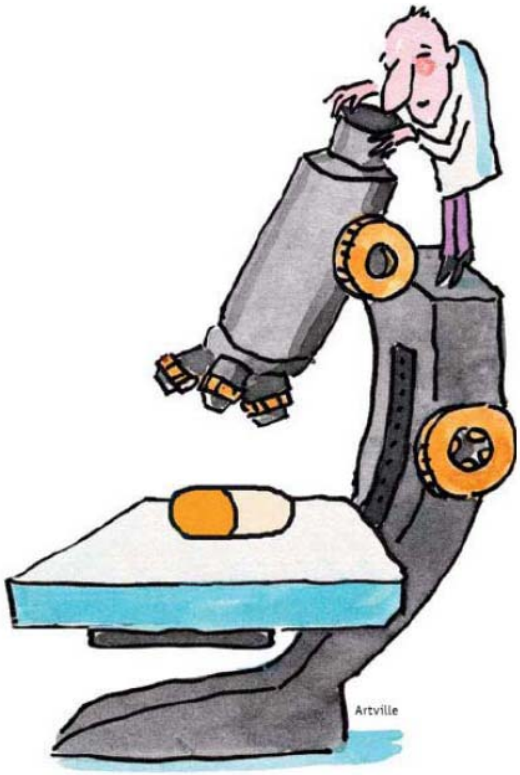
ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Dipartimento di Farmacologia
CReVIF
Responsabile scientifico:
Prof. Nicola Montanaro

Regione Emilia-Romagna

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

Farmacosorveglianza: la segnalazione delle reazioni avverse da farmaci in Emilia-Romagna nel 2008



A cura di:
Chiara Biagi
Domenico Motola

Luglio 2009

CENTRO REGIONALE DI VALUTAZIONE E INFORMAZIONE SUI FARMACI
VIA IRNERIO, 48 – 40126 BOLOGNA – TEL. 051-2091798 – TELEFAX 051-248862 – E-MAIL: crevif.farmacologia@unibo.it

INDICE

PRESENTAZIONE ---- 3

Responsabili della Farmacovigilanza in Emilia-Romagna ---- 4

Responsabili di Farmacovigilanza delle Aziende sanitarie ---- 4

INTRODUZIONE ---- 5

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI ---- 7

COMPLETEZZA DELLE INFORMAZIONI ---- 18

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DELLE ADR DA VACCINI ---- 20

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DELLE ADR DA FARMACI ---- 22

DISTRIBUZIONE DELLE ADR PER CLASSE ORGANO/SISTEMA SECONDO L'OMS ---- 30

FARMACI SOTTOPOSTI A MONITORAGGIO INTENSIVO ---- 31

ANALISI DEI SEGNALI ---- 34

Allopurinolo e vasculite ---- 35

Moxifloxacina ed epatite / shock anafilattico ---- 38

CONCLUSIONI ---- 40

LINK UTILI ---- 41

Presentazione

Come di consueto, si rende disponibile il rapporto di Farmacosorveglianza sulle reazioni avverse dell'anno 2008, nella nostra Regione. L'occasione della presentazione è anche l'opportunità di rimarcare la nuova strategia regionale - nell'ambito di quella nazionale - per un efficace sviluppo della vigilanza sull'uso 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 e ad affrontare le criticità presenti nelle singole realtà.

Le iniziative formative e la progettualità sviluppata a livello regionale e locale mostrano i primi riscontri positivi che si sostanziano in un aumento del numero delle segnalazioni (+38.6%) e in un aumento della qualità del dato delle schede di segnalazione, testimonianza di una maggiore attenzione e sensibilità degli operatori delle strutture del Servizio sanitario regionale.

Un ulteriore indicatore della performance raggiunta, sarà, in particolare, il sistema di informazione effettuato nei livelli locali, a seguito di modalità condivise con il CRR.

Nel ribadire che i responsabili della FV (di cui alla successiva tabella) rappresentano i cardini di importanza fondamentale per lo sviluppo del nuovo sistema, risulta altrettanto importante sviluppare e consolidare i rapporti e le relazioni tra i professionisti che operano nei vari livelli di assistenza, al fine di rendere più sicuro l'utilizzo delle terapie farmacologiche per i pazienti.

Luisa Martelli

Responsabili della Farmacovigilanza in Emilia-Romagna

Centro Regionale di Riferimento per la FV (CRR)

1) Servizio Politica del Farmaco

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
Referente CRR	Dott.ssa Elisa Sangiorgi	esangiorgi@regione.emilia-romagna.it

2) Centro Regionale di Valutazione e Informazione sui Farmaci

Responsabile scientifico	Prof. Nicola Montanaro	nicola.montanaro@unibo.it
Referente CReVIF	Dott. Domenico Motola	domenico.motola@unibo.it
Referente CReVIF	Dott.ssa Chiara Biagi	chiara.biagi@unibo.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 Lidia Fares	lidia.fares@asmn.re.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 2008 si è assistito ad un notevole incremento del tasso di segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, sia a livello nazionale che a livello regionale. L'incremento percentuale italiano è stato pari al 14,6% (con 1447 report in più rispetto al 2007), mentre in Emilia Romagna si è osservato un +38,6%, corrispondente a 243 segnalazioni in più rispetto all'anno precedente. Va precisato che i dati riportati nel presente rapporto si riferiscono al giorno indice **4 maggio 2009,** data in cui è stata teoricamente chiusa la raccolta di segnalazioni relative all'anno precedente, ciò al fine di poter predisporre l'annuale rapporto regionale sulla farmacovigilanza.

L'Emilia Romagna ha contribuito per circa l'8% al totale nazionale, ponendosi come quarta regione italiana per numero di segnalazioni, preceduta da Lombardia, Toscana e Veneto (se si considera il numero di segnalazioni tassato per numero di abitanti, la graduatoria diventa: Toscana, Lombardia, Veneto ed Emilia Romagna). Queste ultime, tutte in crescita rispetto all'anno precedente, hanno avuto incrementi percentuali più contenuti dell'Emilia Romagna.

Attualmente, il database regionale contiene 8860 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, costituiscano oltre il 78% delle segnalazioni italiane per l'anno 2008, rispetto a una corrispondente popolazione che rappresenta circa il 57% di quella nazionale. A breve sarà disponibile il rapporto GIF relativo alla segnalazione spontanea nel 2008 e al commento dei segnali: http://www.gruppogif.org. All'indirizzo http://www.gruppogif.org/download/gifsem12008.pdf è possibile consultare il rapporto GIF del I semestre 2008.

Nel corso del 2008, il Centro di Riferimento Regionale per la Farmacovigilanza (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) ha organizzato il **Primo e Secondo Corso Regionale di Farmacovigilanza** (20-22 febbraio 2008 e 4-5 Dicembre 2008, rispettivamente), che hanno visto la partecipazione 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 *causality assessment* e i processi di imputabilità, il monitoraggio delle ADR dei

farmaci sotto monitoraggio AIFA, le interazioni tra farmaci, gli strumenti e i metodi per la ricerca di informazioni specifiche nella letteratura internazionale e gli aspetti qualitativi della segnalazione spontanea. Dato l'interesse mostrato dagli operatori sanitari della regione per i corsi sulla farmacovigilanza, e anche in considerazione del notevole numero di progetti ragionali sulla sicurezza dei medicinali finanziati dall'AIFA, è in fase di programmazione un terzo corso regionale di farmacovigilanza, che si terrà nel mese di novembre 2009 dove troverà ampio spazio il confronto dello stato di avanzamento dei progetti di farmacovigilanza finanziati dall'AIFA alla nostra Regione e suddivisi in aree tematiche.

Analisi delle segnalazioni

Per l'anno 2008, sono state effettuate 872 segnalazioni di reazioni avverse da farmaci (alla data del 4 maggio 2009), con un incremento di 243 segnalazioni rispetto all'anno precedente (+38,6%). Nella **Tabella 1** è riportato il confronto 2008 vs 2007 del numero di segnalazioni, delle segnalazioni gravi e degli incrementi/decrementi percentuali per tutte le regioni italiane.

Per quanto riguarda il numero di segnalazioni per singola Azienda per il biennio 2007/2008 (riportate in Figura 1), l'AUSL di Modena ha prodotto Il maggior numero di segnalazioni (154 segnalazioni), mentre l'Istituto Ortopedico Rizzoli ha effettuato 4 segnalazioni.

Tali risultati, oltre che al lavoro di tutti gli operatori sanitari e dei responsabili della farmacovigilanza, sono anche probabilmente dovuti alle iniziative specifiche adottate a livello regionale per elevare il livello di attenzione alla farmacovigilanza in una regione come la nostra, che occupa i primi posti in tanti altri aspetti assistenziali e organizzativi del panorama nazionale.

Nella Figura 2 si è evidenziato l'andamento delle segnalazioni dal 1999 al 2008. Quest'ultimo grafico dimostra come il numero di segnalazioni sia progressivamente calato nel corso degli ultimi anni, con un segnale di ripresa già nel 2007 e un consolidamento del trend positivo nel 2008.

Figura 1. Numero di segnalazioni per Azienda: confronto 2007-2008

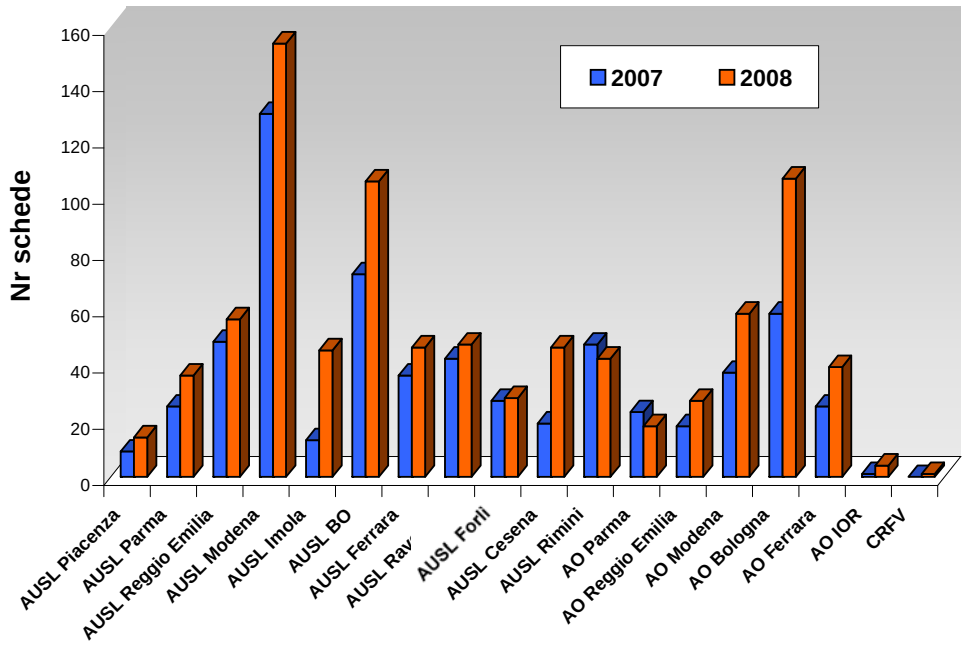
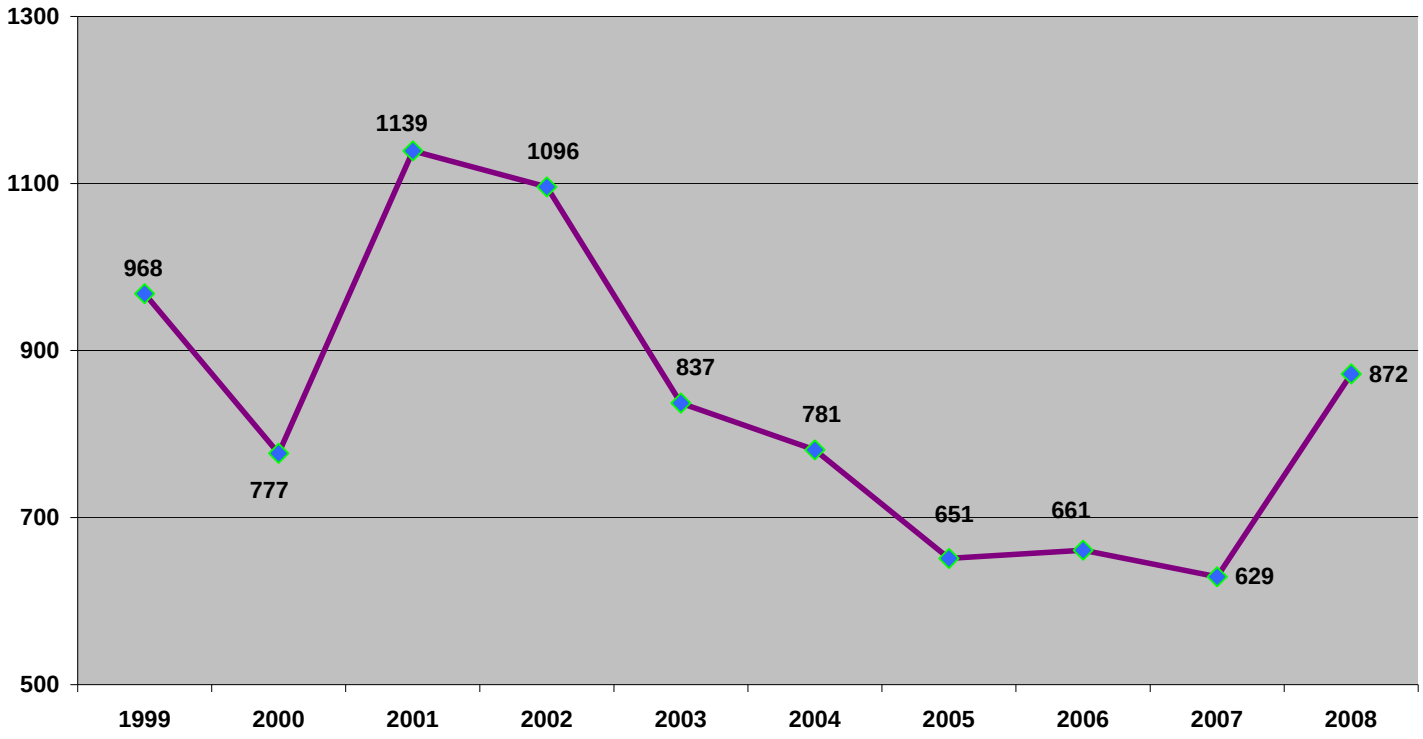


Tabella 1. Confronto del numero di segnalazioni 2008 vs 2007 delle Regioni italiane

Regione	Nr Segnalazioni 2007	% gravi 2007	Nr Segnalazioni 2008	% gravi 2008	Δ Nr segnalazioni 2008-2007
Abruzzo	149	25	192	29	28,9%
Veneto	1069	19	1043	24	-2,4%
Calabria	51	33	59	24	15,7%
Campania	272	59	415	57	52,6%
Emilia Romagna	**629**	**29**	**872**	**23**	**38,6%**
Friuli V. Giulia	235	15	208	11	-11,5%
Lazio	311	26	342	21	10,0%
Liguria	132	30	196	30	48,5%
Lombardia	3459	25	4092	21	18,3%
Marche	167	28	204	25	22,2%
Molise	8	88	20	25	150,0%
P.A. Bolzano	20	35	68	12	240,0%
P.A. Trento	133	29	123	22	-7,5%
Piemonte	353	29	546	19	54,7%
Puglia	270	41	390	27	44,4%
Sardegna	180	28	119	34	-33,9%
Sicilia	494	30	524	31	6,1%
Toscana	1561	24	1565	22	0,3%
Umbria	69	57	82	38	18,8%
Valle D'aosta	15	13	18	28	20,0%
Basilicata	48	17	73	15	52,1%
Totale	9665	26	11151	24	15,4%

N.B. L'accesso al sistema per l'acquisizione dei dati è avvenuto in data 04 maggio 2009. Ad oggi (01 settembre 2009), per il ritardo nella immissione dei dati nella rete nazionale, il numero di segnalazioni per l'Emilia Romagna è superiore, passando da 872 in data 4 maggio 2009 a 1013 al 1 settembre.

Figura 2. Andamento del numero di segnalazioni dal 1999 al 2008



Nella figura 3 è riportata la distribuzione del numero di segnalazioni per classe di età e per sesso. Il maggior numero di ADR, come atteso, interessa le fasce di età comprese tra 69 e 80 anni nonché quella pediatrica.

La fascia d'età adulta è quella solitamente più esposta alle terapie o politerapie farmacologiche con un rischio proporzionalmente maggiore di sviluppare reazioni avverse. Nel caso invece della popolazione pediatrica si tratta principalmente di reazioni avverse da vaccini, senza tuttavia dimenticare che, nel caso delle ADR da farmaci, spesso la loro comparsa nella popolazione pediatrica è associata all'uso *off-label* 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). Queste ultime dovrebbero quindi aumentare le informazioni di efficacia e sicurezza dei farmaci nell'ambito pediatrico, comportando anche una riduzione del ricorso all'utilizzo *off-label* dei medicinali, che secondo la letteratura 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). Secondo uno studio del 2007, sono circa 650 i principi attivi prescritti a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) ai bambini non ospedalizzati, a cui corrispondono alcune migliaia di formulazioni e specialità; un terzo di questi farmaci è utilizzato con modalità off-

label; 20 principi attivi coprono (nella pratica) circa 2/3 del totale delle prescrizioni (http://www.agenziafarmaco.it/allegati/bif1_08_faressenziali.pdf). Anche il Working Group del'AIFA ha recentemente concentrato la propria attenzione sull'uso *off-label* dei farmaci in pediatria, avviando uno studio al riguardo.

Nel caso delle terapie farmacologiche in pediatria, 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 quest'anno la maggior parte delle segnalazioni ha coinvolto la popolazione di sesso femminile (rapporto femmine/maschi = 1,3; ADR maschi = 44%; ADR femmine = 56%) [1,2,3,4]. Ciò risulta evidente soprattutto nelle adolescenti di età compresa fra 10 e 19 anni, fascia di età che, dal 2008, è stata coinvolta nella campagna gratuita di offerta del vaccino contro il virus del papilloma umano.

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.

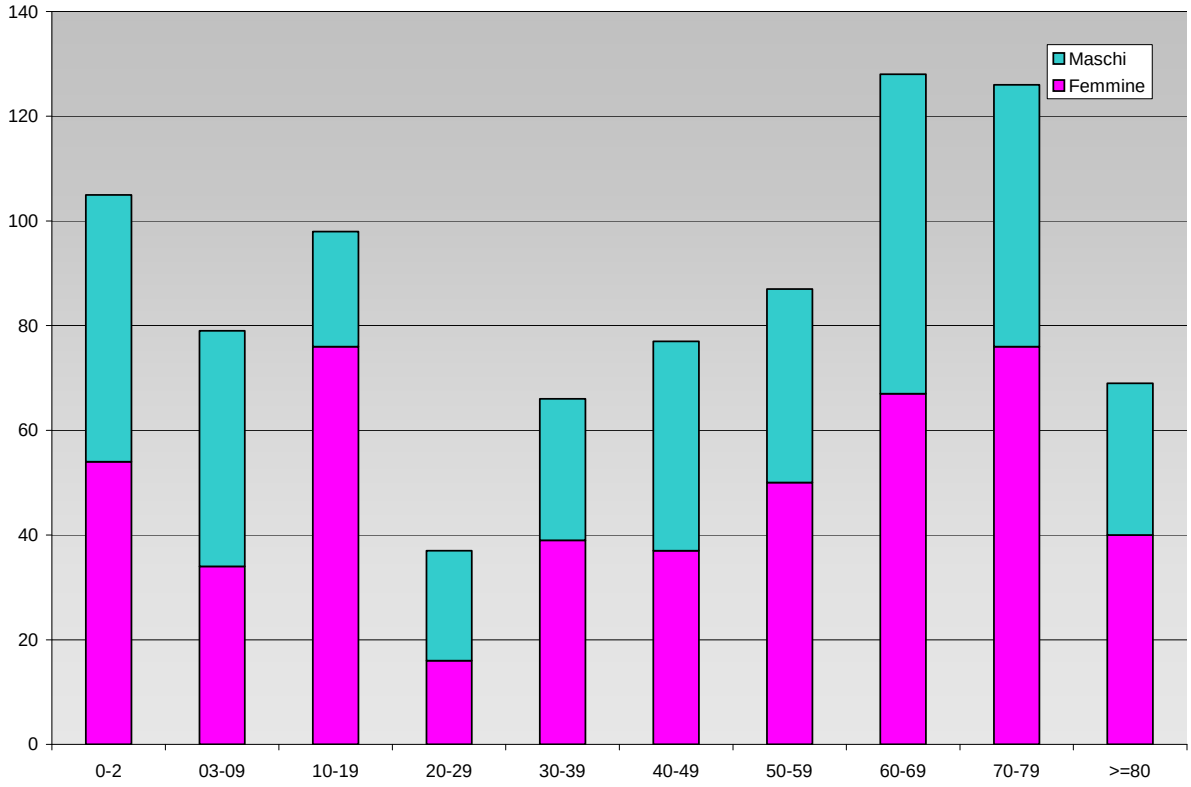
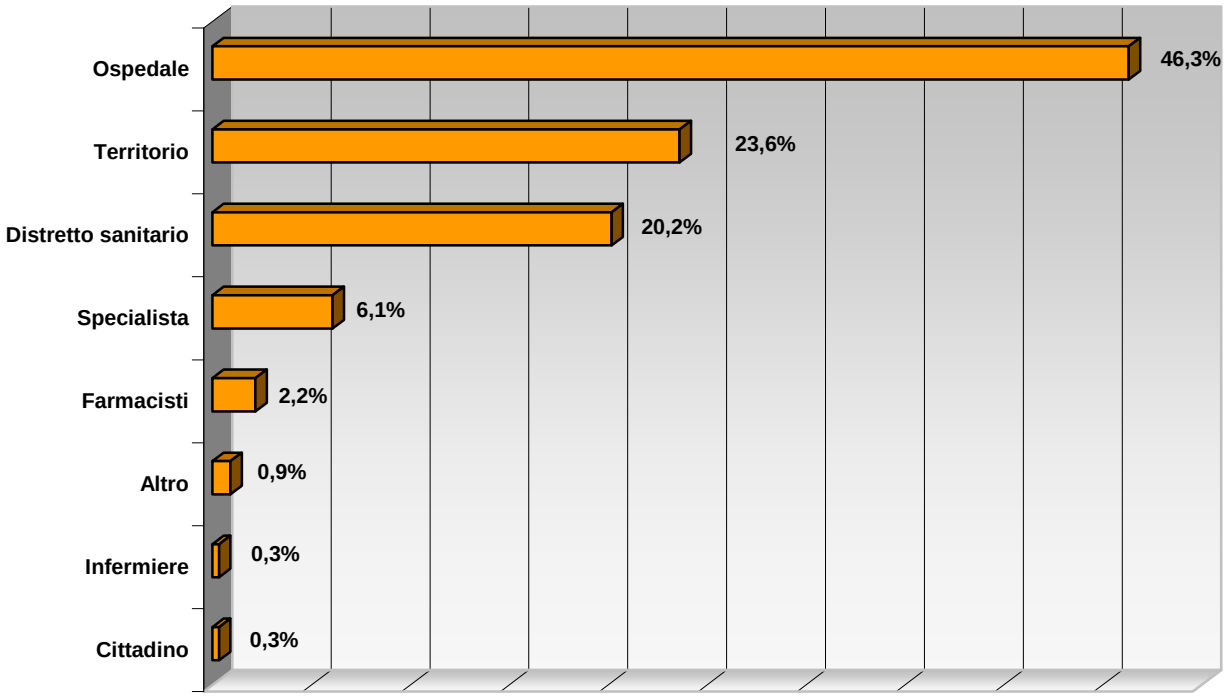


Figura 3. Numero di segnalazioni per sesso e fascia di età

I medici ospedalieri rappresentano la principale fonte di segnalazione in Emilia Romagna e, molto distaccati, i medici del territorio (MMG, Pediatri di Libera Scelta e Medici Territoriali), i

Figura 4. Distribuzione percentuale della fonte di segnalazione per l'anno 2008



medici dei distretti sanitari, a cui sono in capo le vaccinazioni pediatriche, e i farmacisti (Figura 4). Ancora molto basso, sebbene in aumento, è il contributo dei farmacisti (2,2% nel 2008

vs 1,6% nel 2007) e degli infermieri.

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

- 20,1 ADR / 100.000 abitanti (4.337.966 abitanti*);
- 7,0 ADR / 100 medici (12.546 medici*).

(Fonte: *Regione Emilia Romagna - aggiornati al 2009).

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, ad esempio si va da meno del 2% per Piacenza e Forlì ad oltre il 5-6% di Modena e Cesena e oltre l'11% per l'Azienda Ospedaliera di Bologna. La quota di medici della regione con almeno una segnalazione di ADR è del 4,5% (in ripresa rispetto all'anno scorso quando il valore era del 3,2%, e simile al 5% registrato nel 2006). Come ricordato nei precedenti rapporti, 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 fattori ancora (*Attitudes to reporting adverse drug reactions in Northen 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. A tale scopo, in Emilia Romagna è in atto la fase iniziale di uno studio promosso dal CReVIF in collaborazione con tre Aziende Sanitarie della Regione (Piacenza, Ferrara e Rimini) volto a studiare il fenomeno della sottosegnalazione e ad intervenire con misure *ad hoc* dapprima nelle 3 ASL oggetto dello studio e poi eventualmente in tutto il territorio regionale.

Tabella 2. Relazione numero segnalazioni/ abitanti/ medici

Azienda	Nr segnalazioni	Nr abitanti	Nr segnalazioni x 100.000 abitanti	Nr medici	Nr segnalazioni x 100 medici	Nr medici (%) con almeno una segnalazione
Piacenza	14	285937	4,9	809	1,7	12 (1,5)
Parma	36	433096	8,3	693	5,2	27 (3,9)
Reggio Emilia	56	519480	10,8	930	6,0	41 (4,4)
Modena	154	688286	22,4	1558	9,9	92 (5,9)
Imola	45	67301	66,8	354	12,7	16 (4,5)
Bologna	105	846583	12,4	2034	5,2	80 (3,9)
Ferrara	46	357979	12,8	776	5,9	34 (4,4)
Ravenna	47	385729	12,2	1084	4,3	33 (3,0)
Forlì	28	184977	15,1	559	5,0	10 (1,8)
Cesena	46	203042	22,7	606	7,6	39 (6,4)
Rimini	42	303270	13,8	834	5,0	33 (4,0)
AO Parma	18			425	4,2	14 (3,3)
AO Reggio Emilia	27			420	6,4	24 (5,7)
AO Modena	58			333	17,4	13 (3,9)
AO Bologna	106			614	17,3	69 (11,2)
AO Ferrara	39			366	10,7	30 (8,2)
AO IOR	4			151	2,6	3 (2,0)
CRFV	1					
	872	**4337966**	**20,1**	**12546**	**7,0**	**570 (4,5)**

Azienda	ADR	Posti Letto	Nr ADR x 1000 Posti letto
AO PR	18	1359	13,2
AO RE	27	896	30,1
AO MO	58	774	74,9
AO BO	106	1547	68,5
AO FE	39	890	43,8
AO IOR	4	300	13,3

Delle 872 segnalazioni giunte nel 2008, il 23% (corrispondente a 204 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 2008 (23%) risulta diminuito rispetto sia al 2007 (29%) sia al 2006 (25%), in virtù dell'aumento complessivo delle segnalazioni, che riguardano maggiormente quelle non gravi. La percentuale di segnalazioni gravi è sovrapponibile alle regioni con maggior numero di segnalazioni (vedi tabella 1) (21% Lombardia, 22% Toscana e 24% Veneto).

Tabella 3. Segnalazioni 2008 e relative percentuali di ADR gravi

Azienda	Nr Segnalazioni	Nr Segnalazioni Gravi	% gravi
Piacenza	14	2	14%
Parma*	36	6	17%
Reggio Emilia	56	7	13%
Modena*	154	26	17%
Imola	45	2	4%
Bologna*	105	21	20%
Ferrara	46	12	26%
Ravenna	47	11	23%
Forlì*	28	6	21%
Cesena	46	11	24%
Rimini*	42	7	17%
AO Parma	18	9	50%
AO Reggio Emilia	27	12	44%
AO Modena	58	11	19%
AO Bologna**	106	41	39%
AO Ferrara	39	20	51%
AO IOR	4	0	0%
CRFV	1	0	0%
	872	204	23%

***di cui 1 mortale**
****** di cui 3 mortali**

Tra le segnalazioni gravi riportate in tabella, 8 si riferiscono ad ADR ad esito fatale. 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 ("possibile contributo del farmaco") in 4/8 casi. In 2/8 casi ad esito letale, la reazione

avversa non era riportata nella scheda tecnica delle specialità medicinali indicate (fonte: REFI 2008): si tratta di un caso di sospetta inefficacia dell'adrenalina autoiniettabile che avrebbe contribuito a determinare il decesso del paziente per shock anafilattico, tuttavia la scheda era compilata in maniera poco appropriata, infatti dalla sua lettura emergeva che in questo soggetto cardiopatico era stata somministrata l'adrenalina nella sua formulazione pediatrica (stante la cardiopatia) e solo in secondo momento quella per adulti. Il secondo caso riguarda una paziente di 72 anni sottoposta a vaccinazione antinfluenzale e deceduta a seguito del manifestarsi di sintomi quali dispnea, tachicardia e crisi ipertensiva: tale sintomatologia non è riportata nella scheda tecnica del medicinale e comunque, a giudizio del medico, il decesso della paziente non è dovuto al farmaco.

Negli altri casi si tratta di ADR note per farmaci di uso comune. Nel caso dei decessi per epatite acuta da amiodarone, l'associazione tra farmaco e reazione è nota e ampiamente trattata in letteratura. Altro caso interessante riguarda il paziente di 68 anni deceduto a seguito di probabile sincope con ipotensione acuta e probabile insufficienza cerebrovascolare acuta, dovute all'assunzione di sildenafil, olmesartan e idroclorotiazide. Va sottolineato che il sildenafil è controindicato in pazienti con disturbi cardiovascolari, quale probabilmente era il paziente deceduto, (stante la terapia con l'idroclorotiazide e l'olmesartan). Come si evince dalla tabella 4 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.

Tabella 4. Sospette ADR ad esito letale nell'anno 2008

Azienda	Età	Sesso	Descrizione ADR	Principio attivo	Effetto noto	Commento del segnalatore sulla causa della morte
AO BO[4]	80	F	Epatite acuta.	Amiodarone	Sì	Nessun commento riportato
ASL RN[5]	64	M	Sospetta inefficacia del farmaco.	Adrenalina	No	Causa sconosciuta
ASL MO[6]	83	F	Malessere generale, conati di vomito, progressivo obnubilamento del sensorio, arresto cardiocircolatorio.	Iodixanolo	Si	Nessun commento riportato
ASL BO	85	F	Difficoltà respiratoria, edema laringeo, crisi di assenza con morsicatura lingua.	Ceftriaxone	Sì	Possibile contributo del farmaco
ASL PR	68	M	Probabile sincope con ipotensione acuta, probabile insufficienza cerebrovascolari acuta.	Sildenafil, olmesartan medoxomil, olmesartan medoxomil + idroclorotiazide	Sì	Possibile contributo del farmaco
AO BO[7]	63	F	Anemia, squilibrio elettrolitico, enterocolite, ipoproteinemia, leucopenia, trombocitopenia.	Fluorouracile, oxaliplatino	Sì	Possibile contributo del farmaco.
AO BO[8]	90	F	Epatite acuta, insufficienza multiorgano.	Amiodarone	Sì	Possibile contributo del farmaco
ASL FO[9]	72	F	Dispnea, crisi ipertensiva, tachicardia.	Vaccino influenzale inattivato	No	Non dovuta al farmaco

Farmaci concomitanti:

[4] Eparina sodica, furosemide, dopamina.
[5] Deltacortene, trimeton.
[6] Lasix, carvedilolo.
[7] Tenoretic, Zofran, Decadron.
[8] Seloken, Plavix, Cardirene, Clexane T, Talofen.
[9] Plaquenil, Symbicort, Spiriva, Deltacortene, Eutirox, Lescol, Zestoretic, Lasix, Tildiem, allopurinolo.

Completezza delle informazioni

La maggior parte delle schede pervenute nel 2008 conteneva tutte le informazioni necessarie per stabilire il nesso di causalità tra farmaco e ADR.

L'attribuzione del nesso di causalità per le segnalazioni prodotte durante il 2008 è stata differente a seconda che si trattasse di segnalazioni riguardanti vaccini (per le quali si è continuato ad utilizzare l'algoritmo dell'OMS [http://www.who-umc.org/graphics/4409.pdf], mentre per le segnalazioni di sospette ADR da farmaco è stato applicato per la prima volta l'algoritmo di Naranjo (vedi Figura 5).

Algoritmo di Naranjo per la Causality Assesment delle ADR	Sì	No	Non noto	Punti
1. Sono presenti in letteratura altre segnalazioni o studi riguardanti questa reazione?	+1	0	0	
2. L'evento avverso è apparso dopo che il farmaco è stato somministrato?	+2	-1	0	
3. L'evento avverso è migliorato quando il farmaco è stato sospeso?	+1	0	0	
4. La reazione avversa è ricomparsa quando il farmaco è stato risomministrato?	+2	-1	0	
5. Sono presenti cause alternative (al farmaco) che possono aver provocato la reazione avversa?	-1	+2	0	
6. La reazione avversa è comparsa quando è stato somministrato il placebo?	-1	+1	0	
7. È stato trovato il farmaco nel sangue (o in altri fluidi) in concentrazioni tossiche?	+1	0	0	
8. La reazione è stata più grave all'incremento della dose e meno grave con la sua diminuzione?	+1	0	0	
9. Il paziente ha avuto una reazione simile in passato con lo stesso farmaco o con farmaci simili?	+1	0	0	
10. La reazione avversa è stata confermata da dati oggettivi?	+1	0	0	
			Punteggio Totale	

Interpretazione dei punteggi:
≥ 9 = altamente probabile (certa)
da 5 a 8 = probabile
da 1 a 4 = possibile
≤ 0 = dubbia

Figura 5: algoritmo di Naranjo e relativi punteggi

La Tabella 5 riporta la suddivisione delle segnalazioni in base alla relazione di causalità e i relativi valori percentuali. Dal punto di vista dell'imputabilità, relativamente alle ADR dubbie o non classificabili a causa della mancanza di informazioni nella scheda, il progressivo miglioramento della completezza delle informazioni medesime ha permesso di passare dal 4% del 2005 al 2% nel 2007, attestandosi a poco meno dell'1% delle schede pervenute nel 2008. Questo dato conferma quanto osservato in precedenza a proposito della buona qualità delle segnalazioni caratterizzate da una maggiore completezza delle informazioni. Va precisato che tutte le segnalazioni da vaccini ricadono nel gruppo delle possibili.

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

Relazione causale secondo OMS/Naranjo	**n**	**%**
Altamente probabile	11	1,3%
Probabile	310	35,6%
Possibile	543	62,3%
Dubbia – non class.	8	0,9%
Totale	**872**	100%

Analisi delle segnalazioni delle ADR da vaccini

Nel corso del 2008 sono pervenute 327 schede di segnalazione di ADR da vaccini (vs 238 nel 2007), il 37,5% del totale delle segnalazioni (simile alla percentuale dell'anno precedente di 37,8%). Nella figura 6 è riportato l'andamento del numero di segnalazioni da vaccini e da farmaci dal 2000 al 2008, da cui emerge che l'andamento delle segnalazioni di ADR per farmaci e vaccini va incontro a dinamiche diverse (il numero delle segnalazioni da farmaci ha subito variazioni ascrivibili a vari fattori come per il caso cerivastatina nel 2001-2002, la modifica della normativa che probabilmente giustifica il calo delle segnalazioni dopo il 2003 ecc), mentre sino ad oggi il numero delle segnalazioni da vaccini è rimasto contenuto entro un intervallo ristretto. Nell'ultimo anno, l'aumento del numero di segnalazioni ha riguardato in maniera quasi identica sia i farmaci sia i vaccini, a differenza di quanto registrato a livello nazionale dove il numero di segnalazioni da vaccini è rimasto contenuto in una forbice ristretta.

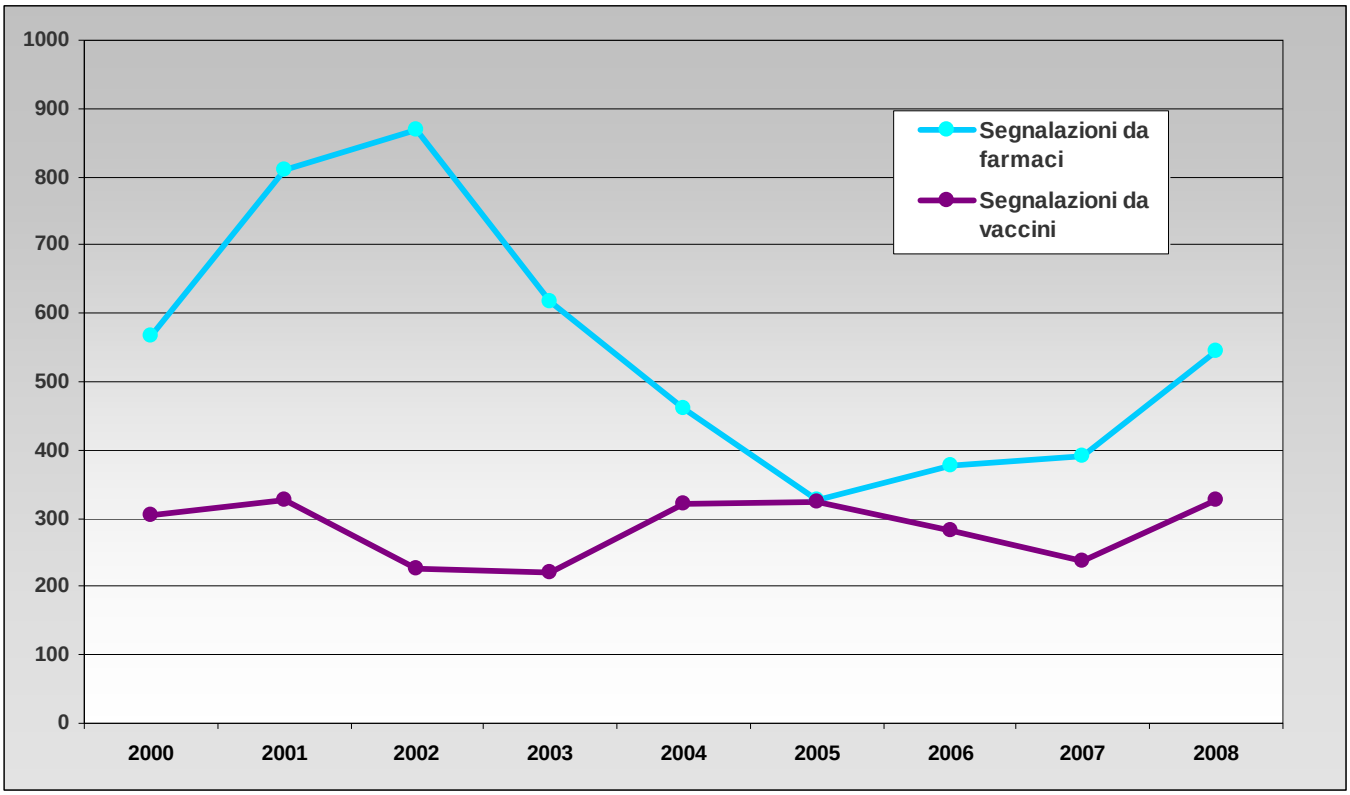


Figura 6. Andamento del numero di segnalazioni per farmaci e vaccini nel periodo 2000-2008

Nella tabella 6 sono riportati i vaccini più segnalati con le relative percentuali 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 quali 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.

Per approfondimenti sul tema della vigilanza delle ADR da vaccini (vaccinovigilanza) si rimanda al sito **www.farmacovigilanza.org** in cui è presente una sezione dedicata che contiene informazioni aggiornate provenienti da fonti nazionali e internazionali riguardanti la sorveglianza delle reazioni avverse da vaccini (http://www.farmacovigilanza.org/corsi/pezzabarzi/corso2.htm).

Tabella 6. Graduatoria dei vaccini con maggior numero di segnalazioni nel 2008

Principio attivo	Nr segnalazioni	Nr gravi	% gravi
Vaccino morbillo + parotite + rosolia	68	9	13,2
*** Vaccino del papillomavirus**	**61**	**4**	**6,6**
Vaccino pneumococcico polisaccaridico	60	10	16,7
Vaccino difterico + Vaccino epatitico b ricombinante + Vaccino haemophilus influenzae b + Vaccino pertossico + Poliomelitico inattivato + Tetanico	58	9	15,5
Vaccino difterico, tetanico e pertossico acellulare da biotecnologia	57	2	3,5
Vaccino antidifterico + Clostrydium Tetani	47	1	2,1
Vaccino meningococcico gruppo c coniugato con tossoide difterico	41	5	12,2
Vaccino inattivato dell'influenza preparato con virus frammentati	22	6	27,3
Vaccino vivo della varicella	4		0,0
Vaccino tetanico adsorbito	4		0,0
vaccino Haemophilus influenzae	3	3	100,0
Vaccino epatitico A	3		0,0
Vaccino epatite B da rDNA	3	1	33,3
Vaccino meningococcico polisaccaridico	2		0,0
Vaccino difterico + Vaccino pertossico + Vaccino poliomelitico + Vaccino tetanico	2	1	50,0
Vaccino dell'epatite B (DNAr)	2		0,0
Oligosaccaride meningococcico coniugato di gruppo C + Proteina difterica CRM 197	2		0,0

* La Regione Emilia Romagna, a partire dall'anno 2008, ha offerto gratuitamente la vaccinazione antipapillomavirus alle bambine nate nel '96 e nel '97, e a prezzo agevolato alle ragazze fino al compimento del 18esimo anno di età. Successivamente (luglio 2009), è stato istituito un programma di sorveglianza attiva dell'Istituto Superiore di Sanità, della durata di due anni, sulla popolazione di donne di età 9-26 anni che hanno ricevuto la vaccinazione anti-HPV.
Come per tutti i vaccini, anche per l'HPV la sorveglianza delle reazioni avverse costituisce un cardine della valutazione dei programmi vaccinali.

Analisi delle segnalazioni delle ADR da farmaci

Come accaduto nel 2007, il farmaco con il maggior numero di segnalazioni è stato il mezzo di contrasto iodato iomeprolo (vedi tabella 7). Ai primi posti come farmaci più segnalatati si ritrovano molecole destinate a categorie particolari di pazienti, come ad esempio alcuni nuovi farmaci antitumorali come il sorafenib, il sunitinib e la lenalidomide, nuovi farmaci antidiabetici come l'exenatide ecc., mentre farmaci di largo consumo come antibiotici, antiaggreganti e antiinfiammatori, che negli anni precedenti occupavano le prime posizioni, si ritrovano più in basso nella graduatoria. Il motivo principale di questo fenomeno è l'appartenenza di questi nuovi farmaci al "monitoraggio AIFA" che, come è noto, sottopone i nuovi medicinali ad un più stretto controllo di appropriatezza prescrittiva, ovviamente accompagnata da una più rigorosa sorveglianza delle loro reazioni avverse. Nella Tabella 7 sono riportate i principi attivi con più segnalazioni con le corrispondenti percentuali di segnalazioni gravi. Gli antibiotici appartenenti alla classe dei fluorochinoloni, mostrano, a fronte di un numero simile di segnalazioni, un aumento di quelle gravi (10 vs 7). La Tabella 8 riporta le ADR gravi di alcuni dei farmaci con maggior numero di segnalazioni [N.B. alcuni principi attivi e relative ADR sono riportati nell'elenco del monitoraggio intensivo e/o dei farmaci sottoposti al monitoraggio AIFA. Tali molecole sono contrassegnate, rispettivamente, con uno o due asterischi (*, **)].

Tabella 7. Segnalazioni per gruppo ATC V livello

Principio attivo	Nr Segnalazioni	Gravi	% gravi
Iomeprolo	30	9	30,0
Infliximab	18	3	16,7
Sorafenib	15	5	33,3
Exenatide	13	1	7,7
Sunitinib	11	3	27,3
Ticlopidina	11	5	45,5
Etanercept	8	5	62,5
Ibuprofene	8	3	37,5
Lenalidomide	8	3	37,5
Moxifloxacina	8	3	37,5
Sodio ferri gluconato	8	2	25,0
Amoxicillina + acido clavulanico	7		0,0
Atorvastatina	7	3	42,9
Lansoprazolo	7	1	14,3
Levofloxacina	7	3	42,9
Acido zoledronico	6	4	66,7
Amoxicillina	6	3	50,0
Ciprofloxacina	6	4	66,7
Efalizumab	6	1	16,7
Ketoprofene	6	2	33,3
Adalimumab	5	2	40,0
Atomoxetina	5	1	20,0
Clopidogrel	5	3	60,0
Deferasirox	5		0,0
Enoxaparina sodica	5	3	60,0
Ioversolo	5		0,0
Lidocaina	5		0,0
Metotrexato	5	1	20,0
Rosuvastatina	5	2	40,0
Stronzio ranelato	5		0,0
Tramadolo	5	3	60,0
Trastuzumab	5	2	40,0

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

Principio attivo	Descrizione ADR (secondo la descrizione del segnalatore)	Gravità	Noto
Iomeprolo	collasso con tachicardia senza aritmia con stato di coscienza conservato.	Sì	Sì
	edema ed eritema/prurito al volto ed alle mani, ipotensione, bradicardia	Sì	Sì
	edemi ed eritemi al volto ed agli arti	No	Sì
	eruzione cutanea di tipo orticarioide e senso di costrizione laringea	No	Sì
	grave dolore epigastrico e addominale, vomito, sudorazione	Sì	Sì
	ipotensione, lieve insufficienza respiratoria, rush cutaneo seguito da ischemia miocardica. elevazione enzimi di citonecrosi come da infarto miocardico circoscritto	Sì	Sì
	lipotimia associata a reazione allergica	Sì	Sì
	lipotimia, bradicardia e vomito	Sì	Sì
	eritema di tipo pomfoide sul torace e su collo e braccia	No	Sì
	reazione orticarioide	No	Sì
	reazione pomfoide eritematosa al volto e al torace prurito e bruciore alla gola	No	Sì
	rossore cutaneo diffuso, lieve difficoltà respiratoria ipotensione	Sì	Sì
	rush cutaneo diffuso con prurito	No	Sì
	shock anafilattico, ipotensione, rash cutaneo, perdita di coscienza	Sì	Sì
	tumefazione delle ghiandole salivari sottomandibolari ed edema sottocutaneo sopraioideo	No	Sì
Infliximab*	ascesso ascella sinistra da S. aureus in paziente con spondilite anchilosante	Sì	Sì
	dolore lombare acuto insorto circa dopo 1 ora dall'inizio dell'infusione	No	Sì
	eruzione di papule e strie biancastre alla mucosa geniena	No	Sì
	febbre persistente e sintomi respiratori: tubercolosi	Sì	Sì
	idrosadenite suppurativa in ascella sx da S. aureus	Sì	Sì
	orticaria acuta	No	Sì
	pancitopenia con interessamento trilineare (transitoria)	No	Sì
	mialgie arti superiori con deficit funzionali	No	Sì
	reazione ad infusione del farmaco con sudorazione, ipertensione, vampate	No	Sì
	reazione simil-influenzale, rossore al volto, sudorazione profusa, sensazione di svenimento	No	Sì
	tremori diffusi, rialzo pressorio, arrossamento transitorio del volto	No	Sì
Sorafenib**	peggioramento della cataratta, aderenze irido-lenticolari con depositi di fibrina e glaucoma acuto	No	No
	cefalea	No	Sì
	diarrea, nausea, astenia, calo ponderale (5 kg), disidratazione da diarrea.	No	Sì
	iperlipasemia	Sì	Sì
	fibrillazione atriale parossistica, ipertensione arteriosa, dermatite iatrogena, gastroduodenite erosiva	Sì	No
	hand-foot skin reaction di grado 3	No	Sì
	ittero,diarrea	No	Sì
	pancreatite acuta	Sì	Sì
	peggioramento piastrinopenia	No	Sì
	stato confusionale acuto grave	Sì	No
Exenatide**	diarrea, comparsa dolori addominali, febbricola	No	No
	epigastralgie con aumento delle transaminasi, artralgie	No	No
	eritema nel sito di iniezione	No	Sì
	nausea e vomito	No	Sì
	nausea, vomito e scariche diarroiche, dolore lancinante e persistente all'epigastrio, febbre della durata di un giorno, scompenso glicemico	Sì	Sì

	nausea, vomito, sensazione di gonfiore addominale, cefalea, astenia, depressione del tono dell'umore	No	Sì
	perdita di capelli	No	No
Ticlopidina	dermatite delle pieghe	No	Sì
	dolorabilità ai muscoli del petto e degli arti superiori	No	No
	epatite acuta ad impronta colestatica	Sì	Sì
	leucopenia	No	Sì
	neutropenia assoluta e conseguente polmonite	Sì	Sì
	pancitopenia in corso di terapia con ticlopidina	Sì	Sì
	reazione tossidermica con lieve componente miositica	Sì	Sì
Sunitinib**	insufficienza renale acuta con oligoanuria, dolori lombari addominali	Sì	No
	cardiopalmo, mucosite G1, epistassi, lieve diarrea e distrofia mucosa peniena con perdite ematiche	No	Sì
	edema di Quincke	No	Sì
	EEG con profonde alterazioni come da encefalite. stomatite, mucosite G3, leucopiastrinopenia G3, febbre	Sì	Sì
	insufficienza renale acuta, necrosi corticale documentata istologicamente	Sì	No
	ipertensione, irritazione cutanea genitale, leucopenia, neutropenia.	No	Sì
	lacrimazione, stomatite, aumentata salivazione, diminuzione tono umore, anoressia, astenia intensa e dolore neuropatico arti inferiori.	No	Sì
	lesione cutanea a livello inguinale, cefalea intensa, diarrea, disgeusia, epistassi ed astenia G1.	No	Sì
	mucosite G1, anoressia, nausea, leucopenia, neutropenia, piastrinopenia.	No	Sì
Moxifloxacina	dolore muscolare diffuso	No	Sì
	macroglossia, edema della lingua, iperemia cutanea, prurito	No	No
	orticaria	No	Sì
	severa leucopenia	Sì	Sì
	shock ipovolemico ed orticaria acuta	No	Sì
	tachiaritmia parossistica	Sì	Sì
Etanercept*	appendicite acuta	Sì	Sì
	linfoma anaplastico a grandi cellule Cd+	Sì	Sì
	epatite da farmaci	Sì	Sì
	eritema cutaneo infiltrato recidivato in sede di inoculazione	No	Sì
	febbre elevata associata a tosse produttiva per 10 giorni	No	Sì
	gastroenterite acuta	Sì	No
	reazione orticaroide	No	Sì
	tubercolosi polmonare	Sì	Sì
Lenalidomide**	eruzione cutanea generalizzata pruriginosa con le caratteristiche cliniche dell'eritema polimorfo	No	No
	insufficienza renale	Sì	Sì
	iperpiressia, neutropenia	No	Sì
	Ipotensione, astenia	No	No
	piastrinopenia, neutropenia e insufficienza renale	Sì	Sì
	secchezza delle fauci, senso di obnubilamento, insonnia, prurito, diarrea, parestesia alla bocca	No	Sì
Sodio ferrigluconato	algie addominali e toraciche, pomfi	No	No
	eritema, cefalea, dolore al collo	No	No
	orticaria	No	No
	pomfi agli arti inferiori	Sì	No
	shock anafilattico	Sì	No
	stato prelipotimico	No	No
Ibuprofene	comparsa di eruzione cutanea alle mani ed ai piedi e forte prurito dopo 1 ora dall'assunzione del farmaco	No	Sì
	edema della lingua	No	Sì
	edema improvviso cospicuo del labbro inferiore soprattutto a sinistra	Sì	Sì

	eritema, tossidermia localizzata a tronco ed arti	No	Sì
	macule eritematose al tronco e agli arti, iniziale angioedema labbra, mucosite, tossidermia	Sì	Sì
	orticaria, angioedema	No	Sì
Levofloxacina	eosinofilia e trombocitopenia.	Sì	Sì
	reazione orticarioide diffusa	No	Sì
	rottura tendini di Achille	Sì	Sì
	tendinite bilaterale degli achillei	No	Sì
Lansoprazolo	artralgia e mialgia arto superiore dx con limitazione ai movimenti di sollevamento dell'arto.	No	No
	diarrea	No	Sì
	edema alle caviglie bilaterale, cefalea	No	Sì
	leucopenia e anemia	No	Sì
	rash cutaneo associato ad episodio di diarrea	No	Sì
	shock anafilattico	Sì	No
Atorvastatina	acidosi lattica con iniziale rabdomiolisi in paziente diabetico in insufficienza renale cronica (aggravata)	Sì	Sì
	cefalea e dolori muscolari, particolarmente agli arti inferiori, crampi muscolari	No	Sì
	epatite acuta ad impronta colestatica	Sì	Sì
	miosite ed ipertransaminasiemia	No	Sì
	sospetta rabdomiolisi con insufficienza renale acuta	Sì	Sì
Amoxicillina	eruzione orticarioide su tutto il corpo con forte prurito generalizzato	Sì	Sì
	macule eritematose del tronco	No	Sì
	rash cutaneo al volto	No	Sì
	reazione anafilattica dopo circa 20 min dall'assunzione di una cpr	Sì	Sì
	shock anafilattico caratterizzato da ipotensione acuta con sincope, vasodilatazione	Sì	Sì
Acido zoledronico*	dolori osteo-articolari .	No	Sì
	episodio disforico con intensa ansia e angoscia immediatamente successivo a somministrazione di zometa 4 mg e.v.	No	No
	osteonecrosi della mandibola	Sì	Sì
	ricorrenti episodi flogistici dolorosi a livello del 3° quadrante ed osteonecrosi	Sì	Sì
Ciprofloxacina	allungamento Qt e conseguente arresto cardiocircolatorio da fibrillazione ventricolare	Sì	Sì
	comparsa di macchie cutanee su tutto il corpo, dispnea, sudorazione fredda	Sì	Sì
	rash cutaneo	Sì	Sì
	tendinopatia bilaterale del tendine di Achille con limitazione motoria	Sì	Sì
Ketoprofene	crisi asmatica in asmatico occorsa circa 20 minuti dopo l'assunzione del farmaco	Sì	Sì
	dolore urente ed iperemia in sede di fleboclisi senza evidenza di stravaso venoso del farmaco dopo 16' minuti dall'inizio	No	No
	infarto miocardico acuto	Sì	Sì
	mal di testa e mal di gola dopo 30 minuti dalla somministrazione fino al termine dell'effetto terapeutico	No	No
	reazione cutanea generalizzata	No	Sì
Efalizumab*	piastrinopenia	No	Sì
	anemia emolitica in coso di definizione diagnostica	Sì	Sì
	dermatite granulomatosa interstiziale	No	Sì
	erisipela della gamba sinistra	No	No
	lesioni eritematose a bordi netti,con bordino rilevato	No	No
	orticaria acuta	No	Sì
Clopidogrel	agranulocitosi con spiccata neutropenia verosimilmente iatrogena	Sì	Sì
	allucinazioni intrusive visive, prevalentemente nei risvegli notturni	No	Sì
	leucopenia	Sì	Sì
	porpora trombocitopenica	No	Sì

Stronzio ranelato*	artralgie (polso ginocchio anca) acute della durata di circa un'ora a remissione spontanea	No	Sì
	dolore al collo e alla gola con dispnea. costrizione al giugulo. dolori diffusi poi a tutto il corpo	No	No
	edema della glottide, dispnea, reazione allergica	No	No
	forte ticchettio nell'orecchio destro	No	No
	importante dispnea da sforzi usuali	No	No
Trastuzumab**	brividi e sensazione di freddo	No	Sì
	dolore acuto importante alle articolazioni mani e piedi con impotenza funzionale	Sì	Sì
	dolore crampiforme agli avambracci	No	Sì
	lieve riduzione funzione ventricolare sinistra	No	Sì
Metotrexato	bronchite acuta	No	No
	epatite da farmaci, gammopatia monoclonale con aumento gammaglobuline del 32%	Sì	Sì
	epatopatia acuta con alti livelli di transaminasi	No	Sì
	epigastralgia e nausea severa	No	Sì
Adalimumab*	dermatite erpetica interglutei	No	Sì
	epitelioma basocellulare del fianco destro e avambraccio destro	No	No
	polmonite destra	No	Sì
	polmonite sx da legionella pneumofila	Sì	Sì
	riaccensione di processo tubercolare polmonare	Sì	Sì
Tamoxifene	aumento di acido urico, colesterolo, trigliceridi ed enzimi epatici	No	No
	ispessimento della rima endometriale all'ecografia pelvica transvaginale	No	Sì
	vertigini, cefalea e scalmane (vampate di calore)	No	Sì
	ematuria, minzione imperiosa e deficit cognitivo (10/10)	Sì	No
	trombo flottante in vena femorale destra che protrude in vena femorale comune	Sì	Sì

*** farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo**

**** farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA**

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 (9a e 9b) vengono riportate tali reazioni suddivise per tutti i farmaci e per i vaccini, segnalate nel corso del 2008.

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

Principio attivo	Reazione segnalata (descrizione del segnalatore)	Gravità	Noto
Acido acetilsalicilico	severa anemia, sideropenia	Sì	No
Acitretina	infarto miocardico acuto non Q	Sì	No
Ampicillina/sulbactam	agranulocitosi	Sì	No
Anastrozolo	deficit mnemonico, dolori osteo-articolari. attualmente artrosi deformante del pollice della mano sinistra con edema e limitazione funzionale, ipercolesterolemia totale	Sì	No
Aripiprazolo	scompenso psicotico acuto con grave agitazione	Sì	No
Bupropione	ipertermia maligna	Sì	No
Ciclofosfamide, doxorubicina, rituximab, vincristina, prednisone	imponente reazione cutanea, prevalentemente del tronco, accompagnata da febbre. fatta ipotesi di vasculite leucocitoclastica	Sì	No
Enoxaparina sodica	formicolio al cervello, scosse elettriche, sindrome presincopale, contrazioni agli arti superiori, stato confusionale	Sì	No
Etanercept	gastroenterite acuta	Sì	No
Fenitoina	diplopia, vertigini soggettive da dintoinemia oltre i limiti di norma	Sì	No
Filgrastim	dermatite diffusa (psoriasi)	Sì	No
Fotemustina	epatite acuta colestatica	Sì	No
Interferone beta-1a	corioretinite necrotizzante causata da candida con cecità	Sì	No
Lansoprazolo	shock anafilattico	Sì	No
Leflunomide	diplopia da neurite VI nervo cranico in paziente affetto da artrite reumatoide	Sì	No
Mivacurio cloruro	curarizzazione prolungata con conseguente insufficienza respiratoria acuta e paralisi muscolare generalizzata	Sì	No
Olanzapina	ictus cerebri con emiparesi destra	Sì	No
Oxcarbazepina	rilievo ripetuto di piastrinopenia senza segni clinici di sanguinamento	Sì	No
Peginterferon alfa-2a	dermatite diffusa (psoriasi)	Sì	No
Perindopril	iponatremia con confusione mentale.	Sì	No
Quetiapina	ictus cerebro ischemico con emiparesi sinistra	Sì	No
Rosuvastatina	glomerulonefrite membranosa non proliferativa	Sì	No
Sodio ferrigluconato	pomfi arti inferiori, shock anafilattico	Sì	No
Somatropina	melanoma maligno spalla destra	Sì	No
Sorafenib	fibrillazione atriale parossistica, ipertensione arteriosa, dermatite iatrogena, gastroduodenite erosiva	Sì	No
Sorafenib	stato confusionale acuto grave	Sì	No
Sunitinib	insufficienza renale acuta con oligoanuria. dolori lombari addominali	Sì	No
Tamoxifene citrato	ematuria, minzione imperiosa e deficit cognitivo	Sì	No

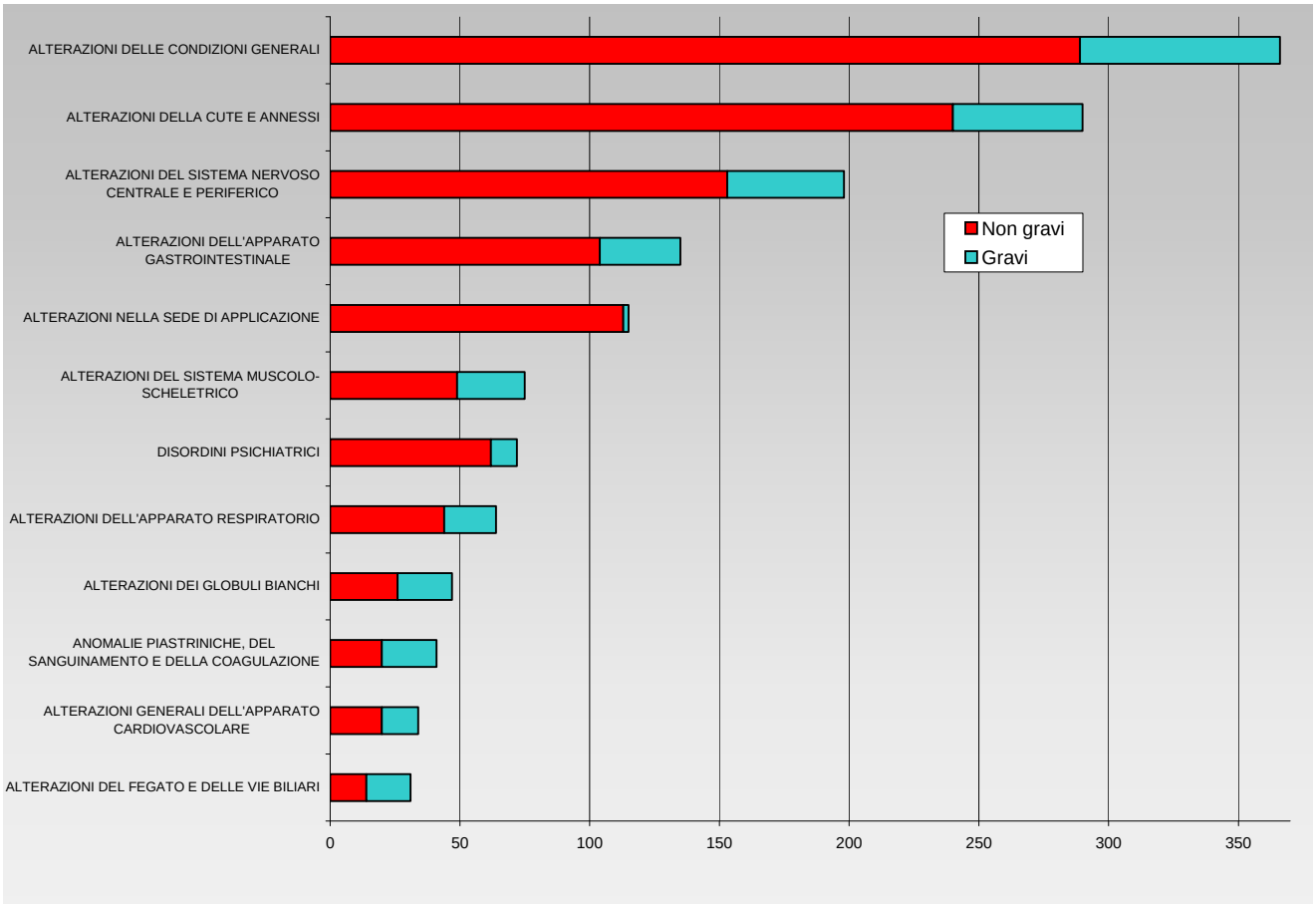
Tabella 9b. Dettaglio delle ADR gravi e inattese da vaccini.

Principio attivo	Reazione segnalata (secondo la descrizione del segnalatore)	Gravità	Noto
Vaccino antidifterico + Clostrydium Tetani	miocardiopericardite acuta	Sì	No
Vaccino Haemophilus influenzae	sindrome diarroica, due giorni dopo l'angioedema del volto	Sì	No
Vaccino Haemophilus influenzae	comparsa di dispnea dopo vaccinazione anti-influenzale	Sì	No
Vaccino inattivato dell'influenza preparato con virus frammentati	nausea, vomito, disturbi comportamentali (amnesia), tachicardia (già cardiopatica).	Sì	No
Vaccino influenzale inattivato (antigene di superficie adiuvato)	tachicardia, crisi ipertensiva, dispnea	Sì	No
Vaccino papillomavirus	episodio lipotimico: sensazione soggettiva di capogiri, breve perdita di coscienza con caduta a terra e trauma occipitale. vedi follow-up	Sì	No
Vaccino papillomavirus	vertigini, tosse stizzosa, lievi tremori addominali seguiti da difficoltà respiro e arrossamento al volto e al collo	Sì	No
Vaccino vivo del morbillo, della parotite e della rosolia	episodio di ipertono generalizzato, revulsione oculare, cianosi del viso ed estremità, perdita di conoscenza della durata di qualche minuto con ripresa spontanea.	Sì	No

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

Per quanto riguarda gli organi e apparati maggiormente interessati dalla reazioni avverse segnalate, la Figura 7 riporta le ADR gravi e non gravi suddivise per classe sistemico/organica secondo la classificazione MedRA. 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 e dell'apparato gastrointestinale.

Figura 7. 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 (Nr. 12) è stato emanato nel aprile 2009 (http://www.agenziafarmaco.it/allegati/elenco_atc_290409.pdf).

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.12 del monitoraggio intensivo. Le ADR di alcuni farmaci sotto monitoraggio intensivo sono state già descritte in dettaglio nella Tabella 8 poiché trattasi di molecole con numero elevato di segnalazioni. Tali molecole sono contrassegnate con un asterisco (*) per i farmaci sotto monitoraggio intensivo o con due asterischi (**) per i farmaci anche in monitoraggio AIFA.

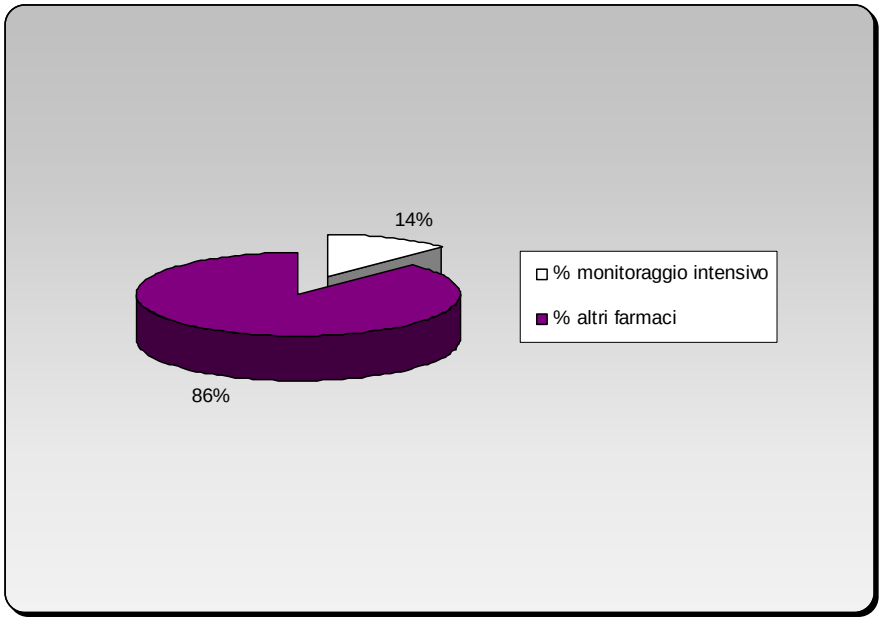


Tabella 10. Elenco delle ADR da farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo 2008

Principio attivo	Descrizione della reazione avversa	Gravità codifica	Effetto Noto
Atomoxetina	Convulsioni	Sì	Sì
	Aggressività, alterazione della personalità	No	Sì
	Inappetenza, calo ponderale	No	Sì
	Perdita di coscienza	No	Sì
	Dolore addominale, inappetenza	No	Sì
Bevacizumab	Perforazione dell'intestino	Sì	Sì
	Dolore alla spalla, tumefazione NAS, tromboembolia	Sì	Sì
Cetuximab	Brividi, cefalea NAS, ipertensione procedurale	No	Sì
	Reazione cutanea localizzata	No	Sì
Darunavir	Esantema maculo-papulare	Sì	Sì
Deferasirox	Eruzione papuloeritematosa da farmaci	No	Sì
	Eruzione cutanea	No	Sì
	Transaminasi aumentate	No	Sì
Duloxetina	Orticaria	No	Sì
	Anorgasmia, perdita della libido	No	Sì
	Disuria, Ritenzione urinaria	No	Sì
Ivabradina	Tachiaritmia	No	No
	Parestesia degli arti, instabilità	No	No
Natalizumab	Steatosi epatica	No	No
	Oligomenorrea	No	No
Peginterferon alfa-2a	Linfoadenopatia generalizzata persistente	Sì	Sì
	Polmonite da Streptococcus pneumoniae	Sì	Sì
Ribavirina	Anemia, astenia, dispnea, leucopenia, tachicardia	Sì	Sì
	Polmonite da S. pneumonite	Sì	Sì
Rimonabant	Sudorazione eccessiva, offuscamento della vista	No	No
	Confusione mentale, difficoltà di concentrazione, capogiro	No	Sì
Ritonavir	Esantema maculo-papulare	Sì	Sì
Sitagliptin	Orticaria papulosa	No	No
	Calo ponderale, disturbi psichici organici transitori non specificati	No	Sì
Teriparatide	Ipotensione, palpitazioni, prurito, vertigine	No	Sì
Vareniclina	Eritema bolloso	Sì	Sì
	Aftosi orale, vescicole	No	Sì
	Mal di stomaco, malessere generale, carcinoma a piccole cellule	Sì	No

*** N.B.: alcuni principi attivi non sono più presenti nell'aggiornamento Nr 12 del monitoraggio intensivo, ma erano presenti al momento della segnalazione**

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; χ^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 (allopurinolo e vasculite, clopidogrel e allucinazioni, moxifloxacina ed epatiti/shock anafilattico). Per una valutazione complessiva di tutte le segnalazioni del Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza per l'anno 2008, si rimanda al Resoconto GIF 2008 di prossima pubblicazione sul sito www.gruppogif.org.

Allopurinolo e vasculite
(Zyloric ® e generici)

L'allopurinolo è un farmaco ampliamente utilizzato nella pratica clinica per il trattamento dell'iperuricemia, della gotta, dei calcoli renali e delle nefropatie. Agisce mediante l'inibizione della formazione di acido urico.

Nella banca dati del GIF sono presenti, nel primo semestre 2008, due segnalazioni relative a due casi di vasculite allergica in seguito al trattamento con allopurinolo.

Nel primo caso si tratta di una reazione non grave in seguito ad un trattamento con allopurinolo della durata di due mesi. La paziente era in terapia anche con altri tre farmaci, quali furosemide, losartan e simvastatina.

Nel secondo caso invece si tratta di una reazione grave in seguito ad un trattamento di due settimane; anche in questo caso il paziente seguiva una pluriterapia a base di nitroglicerina, beclometasone, ipratropio, lansoprazolo, furosemide, moxifloxacina e epoietina alfa.

Nonostante non siano note interazioni tra questi farmaci, nella banca dati Micromedex sono stati segnalati casi di vasculite anche in seguito al trattamento con furosemide e moxifloxacina, quindi sarebbe opportuno tenere in considerazione anche l'eventuale contributo di questi farmaci nella comparsa della reazione avversa sopra citata[1].

Inoltre è da tener presente che nel caso grave di vasculite allergica sopra riportato, il paziente era in trattamento con 3 farmaci che contemporaneamente potevano dar luogo a casi di vasculite e probabilmente la gravità della reazione è da imputare alle terapie concomitanti.

La vasculite è una reazione avversa prevista dalla scheda tecnica dell'allopurinolo.

In letteratura è riportato un caso di un uomo di 47 anni che ha sviluppato porpora palpabile ricorrente, edema alle estremità, malessere e sudorazioni notturne dopo trattamento con allopurinolo. La biopsia ha evidenziato una vasculite leucocitoclastica, positività agli anticorpi antineutrofili circolanti citoplasmatici e antimieloperossidasi**.** Il paziente ha mostrato miglioramenti dopo la sospensione del trattamento con allopurinolo[2].

Un altro caso riportato in letteratura descrive una vasculite cerebrale in seguito ad una reazione di ipersensibilità generalizzata all'allopurinolo. In questo caso i sintomi sono iniziati dopo 3 settimane dall'inizio del trattamento con allopurinolo 300 mg/die e si sono risolti alla sospensione del farmaco[3].

1. Micromedex, ultimo accesso effettuato in data 28 ottobre 2008

2. Choi HK, Merkel PA, Niles JL "ANCA-positive vasculitis associated with allopurinol therapy" Clin Exp Rheumatol 1998 Nov-Dec;16(6):743-4.

3. P. M. Rothwell and R. Grant "Cerebral vasculitis following allopurinol treatment" Postgrad Med J 1996 Feb, 72(844): 119-120

Clopidogrel e allucinazioni
(Plavix ®)

Vari studi clinici[10] [11] hanno confermato l'importanza del clopidogrel nel trattamento farmacologico dei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (in associazione con ASA), sottoposti a angioplastica percutanea con applicazione di stent (PTCA), come terapia antiaggregante a breve termine per la prevenzione secondaria dell'infarto (in associazione con ASA) e a lungo termine per la prevenzione secondaria dell'infarto e dell'ictus (in pazienti per i quali esiste controindicazione ad ASA o ticlopidina).

Oltre ai ben noti effetti avversi gastrointestinali, gli eventi avversi più raramente riportati con l'uso del clopidogrel includono complicazioni emorragiche, aplasia midollare, porpora trombocitopenica idiopatica, porpora trombotica trombocitopenica/sindrome uremico-litica.

Dall'analisi delle segnalazioni pervenute nella banca dati del GIF nel corso del 2008 sono emersi 2 casi di pazienti che, trattati con clopidogrel, hanno avuto allucinazioni.

Nel primo caso il paziente aveva 81 anni ed il clopidogrel gli è stato prescritto dopo un intervento di angioplastica coronarica. Trascorsi 3 mesi circa dall'inizio della terapia, il paziente ha raccontato al medico di medicina generale di aver avuto allucinazioni intrusive visive, prevalentemente nei risvegli notturni. Tra i farmaci concomitanti che il soggetto ha assunto è riportato il timololo collirio. È noto che i beta bloccanti possano indurre disturbi psichiatrici. Nella banca dati Micromedex le allucinazioni sono riportate come evento che si verifica nell'11% dei soggetti che assumono il timololo per via oculare, e in letteratura è possibile reperire un articolo che ha trattato la correlazione tra timololo e allucinazioni[12].

È quindi possibile che l'uso concomitante del timololo possa aver contribuito alla comparsa delle allucinazioni. L'altro caso riguarda invece un uomo di 78 anni che ha avuto allucinazioni, sudorazione abbondante e agitazione psicomotoria. Il soggetto assumeva anche altri farmaci oltre al clopidogrel, ma per nessuno di questi è presente in letteratura una correlazione causale con le allucinazioni In entrambi i casi la reazione si è risolta alla sospensione del farmaco.

Nella scheda tecnica del Plavix®, unica specialità medicinale a base di clopidogrel, le allucinazioni sono riportate tra i disturbi psichiatrici emersi dall'esperienza post-marketing. Tale reazione avversa è riportata anche nella banca dati Micromedex (ultimo accesso effettuato il 27 ottobre 2008).

---

[10]Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. Circulation 2003;108 (14):1682–7.

[11]A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996;348(9038):1329–39.

[12]Psychiatric side effects from topical ocular timolol, a beta-adrenergic blocker Shore JH, Fraunfelder FT, Meyer SM.

Dall'analisi della letteratura, non è stato possibile reperire articoli che si fossero occupati dell'associazione clopidogrel/allucinazioni, ma solo un case report relativo a un soggetto di 58 anni sottoposto a trattamento con clopidogrel dopo un intervento di angioplastica coronarica. Il paziente ha ricevuto una dose di carico da 600 mg di clopidogrel 2 giorni prima dell'intervento e 75 mg al giorno come terapia post-operatoria. Egli assumeva anche alcuni farmaci concomitanti tra cui bisoprololo, atorvastatina, isosorbide monoidrato, furosemide, ramipril, insulina. Inoltre, per contrastare il dolore neuropatico causato dal diabete, il soggetto era in terapia con il gabapentin. Le allucinazioni, sia diurne che notturne, sono comparse dopo 48 ore dalla assunzione della prima dose e si sono manifestate con apparizioni di fantasmi. Il paziente ha interrotto di sua spontanea volontà l'assunzione del clopidogrel e, una volta raccontato quanto accaduto al suo medico, quest'ultimo lo ha messo in terapia con la ticlopidina. Alla sospensione del clopidogrel, le allucinazioni sono scomparse. Anche in questo caso, tra i farmaci concomitanti ne compare uno, il gabapentin, il cui utilizzo è stato associato alla comparsa di allucinazioni[13].

Il clopidogrel è un farmaco ampliamente utilizzato nella pratica clinica, e ciò ha permesso l'individuazione di reazioni avverse rare (<1/10.000) come le allucinazioni.

Secondo alcuni autori, una possibile spiegazione delle allucinazioni da clopidogrel potrebbe essere la formazione di metaboliti minori che, a differenza di quelli già noti, sarebbero in grado di attraversare la barriera ematoencefalica (BEE). Ciò spiegherebbe la rapida comparsa delle allucinazioni dopo la prima assunzione e la altrettanto rapida scomparsa della sintomatologia alla sospensione del farmaco.

[13] Case report: An unusual complication of clopidogrel Evangelos Founztopoulous, Chrysostomos Mavroudis, Sunil K. Nadar, Mark G. Gunning.

Moxifloxacina ed epatite / shock anafilattico

- **Epatiti**

Nel corso del 2008 sono pervenute 2 segnalazioni riguardanti reazioni avverse epatiche: una segnalazione di epatite e una di epatite colestatica. Nel primo caso la segnalazione di epatite acuta ha riguardato un paziente di 57 anni in trattamento concomitante con moxifloxacina e amoxicillina + acido clavulanico per un broncopolmonite. Il medico segnalatore ha descritto l'andamento della ADR "in miglioramento". Non emergono cause concomitanti. La seconda segnalazione ha riguardato una paziente di 80 anni affetta da broncopolmonite in trattamento con moxifloxacina che ha sviluppato una epatite colestatica con ittero dopo 6 giorni di terapia. La reazione avversa si è risolta completamente. In questo caso, la paziente era in trattamento concomitante con lansoprazolo, tramadolo, furosemide ed enoxaparina. Entrambe le segnalazioni sono da considerare gravi dato che si è avuta ospedalizzazione.

Nella scheda tecnica della specialità medicinale oggetto della segnalazione è riportata l'eventualità di epatite prevalentemente colestatica ma anche di epatite fulminante pericolosa per la vita (Scheda tecnica AVALOX, revisione testo di cui alla determinazione AIFA del novembre 2007[1],[2]).

Nel caso del paziente di 57 anni, si nota come la terapia con moxifloxacina sia stata associata all'amoxicillina + acido clavulanico, a sua volta possibile causa di reazioni avverse epatiche. La reazione avversa è insorta l'8 settembre 2008 e i due trattamenti sono stati effettuati dal 25 luglio al 2 agosto 2008 (moxifloxacina) e dal 21 luglio all'1 agosto 2008 (amoxicillina + acido clavulanico). Quindi, non è da escludere che l'epatite acuta segnalata si sia verificata per una sorta di sinergismo d'azione tra due molecole a carico del fegato.

Nella seconda scheda vengono segnalati diversi farmaci concomitanti ma non è possibile stabilire se la somministrazione sia stata contestuale con uno o più di essi. Da sottolineare, che le schede tecniche dei farmaci concomitanti riportato tra le reazioni avverse note la tossicità epatica.

In ogni caso, prima di avviare una politerapia o prima di aggiungere un nuovo medicinale ad una terapia preesistente, si ribadisce la necessità di consultare le schede tecniche dei singoli medicinali per escludere potenziali interazioni tra farmaci, essendo queste ultime sempre più spesso causa di reazioni avverse.

Si fa presente che l'ultima versione della scheda tecnica dell'AVALOX riporta che "per insufficienza di dati clinici la moxifloxacina è controindicata anche nei pazienti con ridotta funzionalità epatica (Child Pugh C) e nei pazienti con incremento delle transaminasi > 5 x il limite superiore di normalità."

- **Shock anafilattico**

L’associazione tra moxifloxacina e shock anafilattico è stata già commentata nei segnali GIF nel 2006 e nel 2005, a cui si rimanda per maggiori dettagli. Nel corso del 2008 sono pervenute 5 segnalazioni di shock anafilattico da moxifloxacina che continua ad essere il fluorochinolone maggiormente connesso a reazioni avverse gravi di questo tipo.

1 Avalox_RCP_febbraio 2008.
http://www.agenziafarmaco.it./allegati/riassunto_caratteristiche_prodotto_120208.pdf

2 Nota informativa importante. http://www.agenziafarmaco.it./allegati/nota_moxifloxacina_120208.pdf

Conclusioni

Il numero delle segnalazioni regionali nel 2008 ha avuto un incremento notevole, ben oltre la media nazionale. Dai dati della rete nazionale di farmacovigilanza per le segnalazioni del 2009 emergono segnali a favore del mantenimento di un trend positivo, sebbene con percentuali più contenute.

Il notevole incremento del numero di segnalazioni ha, per contro, comportato una riduzione della percentuale delle reazioni gravi, che comunque risulta tra le più elevate nel panorama nazionale. Ancora molto basso è il numero di medici che effettuano almeno una segnalazione di sospetta ADR, sebbene in aumento rispetto all'anno precedente. Un dato critico riguarda la scarsa tempestività con cui le schede vengono inserite nella rete nazionale; nel corso dei primi mesi del 2009 sono state inserite oltre 170 schede con data di insorgenza 2008 (fonte: Rete Nazionale di Farmacovigilanza); la legislazione in materia prevede che le schede debbano essere inserite entro 7 giorni lavorativi da parte dei responsabili di Farmacovigilanza, ciò ovviamente in relazione al momento in cui il segnalatore invia la scheda al responsabile della farmacovigilanza. Il ritardo potrebbe anche essere dovuto a criticità organizzative che possono esistere nelle singole realtà locali. Questo ritardo ha delle conseguenze anche per la realizzazione del presente rapporto, che deve comunque essere chiuso a un tempo determinato. Una soluzione, potrebbe essere la richiesta di inserimento da parte del CRRF dell'Emilia-Romagna da parte di alcune realtà locali particolarmente oberate.

In conclusione, dopo anni di declino del numero di segnalazioni, nel 2008 si è registrato una notevole e presumibilmente duratura inversione di tendenza; questa volta il motivo dell'aumento del numero di segnalazioni non va ricercato in un qualche particolare evento mediatico in materia di sicurezza dei farmaci (come, in passato, i casi cerivastatina e nimesulide), ma nel lavoro di sensibilizzazione alla segnalazione svolto dai Responsabili Aziendali della Farmacovigilanza ma, probabilmente, anche alla eco dei due corsi regionali di farmacovigilanza tenutisi nel corso del 2008. Inoltre, al fine di sensibilizzare quanti più professionisti sanitari sull'importanza delle farmacovigilanza per sé e per i propri pazienti, il Centro Regionale di Riferimento per la Farmacovigilanza ha avviato l'iniziativa informativa "Pillole di Sicurezza", che prevede l'invio periodico di un bollettino con informazioni sulla sicurezza dei medicinali sulla base delle più autorevoli fonti di farmacovigilanza nazionali e internazionali. È stato da poco presentato il primo numero che si spera possa essere d'aiuto per migliorare la pratica medica quotidiana e per aumentare la sicurezza d'uso dei medicinali.

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
- 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
- Food and Drug Administration USA: www.fda.gov
- FDA Drug Safety Newsletter: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/default.htm
- Uppsala Monitoring Centre (UMC) - (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring), Svezia: www.who-umc.org
- EMEA - The European Agency for the Evaluation of Medicines: www.emea.europa.eu