

La sorveglianza degli avventi avversi da farmaci

Sassari 12 Giugno 2007

Relatore Dott.ssa Lucia Carta



27/09/2006

Reazione avversa

- “una risposta ad un farmaco che sia nociva e non intenzionale e che avvenga alle dosi normalmente usate nell’uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia della malattia, o per la modificazione di una funzione fisiologica”.

Reazione avversa seria:

“qualsiasi evento inedito spiacevole che per qualsiasi dose

- Metta in pericolo la vita del paziente
- Richieda l'ospedalizzazione
- Prolunghi una ospedalizzazione
- Determini una persistente disabilità
- Provochi danno al prodotto del concepimento
- Provochi la morte

Farmacovigilanza

- Informazioni sia positive che negative sul farmaco.
- È uno strumento col quale il Medico, l'Autorità sanitaria e l'Azienda produttrice si adoperano al fine di conoscere gli effetti negativi dei farmaci e di prevenirne le conseguenze per i pazienti.

La tollerabilità di un farmaco

Viene studiata durante la fase III della sperimentazione

Limiti:

- Limitato numero di pazienti
- Esclusi

anziani

bambini

donne in gravidanza

pazienti in politerapia

Strumento fondamentale della FV

- Segnalazione spontanea delle reazioni avverse sospette (su modulo ministeriale)

OBBLIGATORIA

È il sistema più semplice ed economico per l'identificazione di allerta relativi alla tossicità di un farmaco che non possono essere evidenziati durante la sperimentazione.

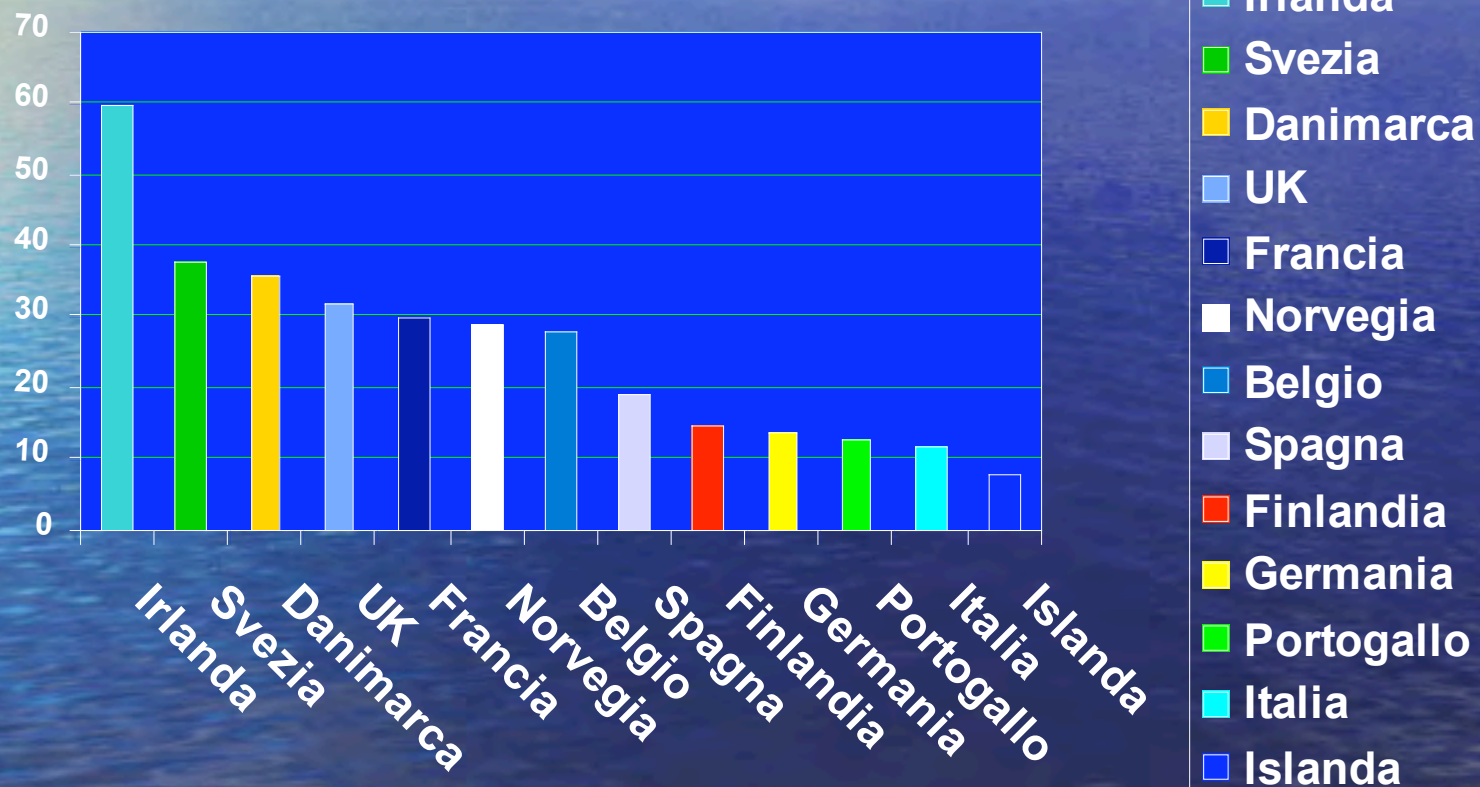
Farmacovigilanza in Italia

Sta vivendo una fase di rilevante sviluppo

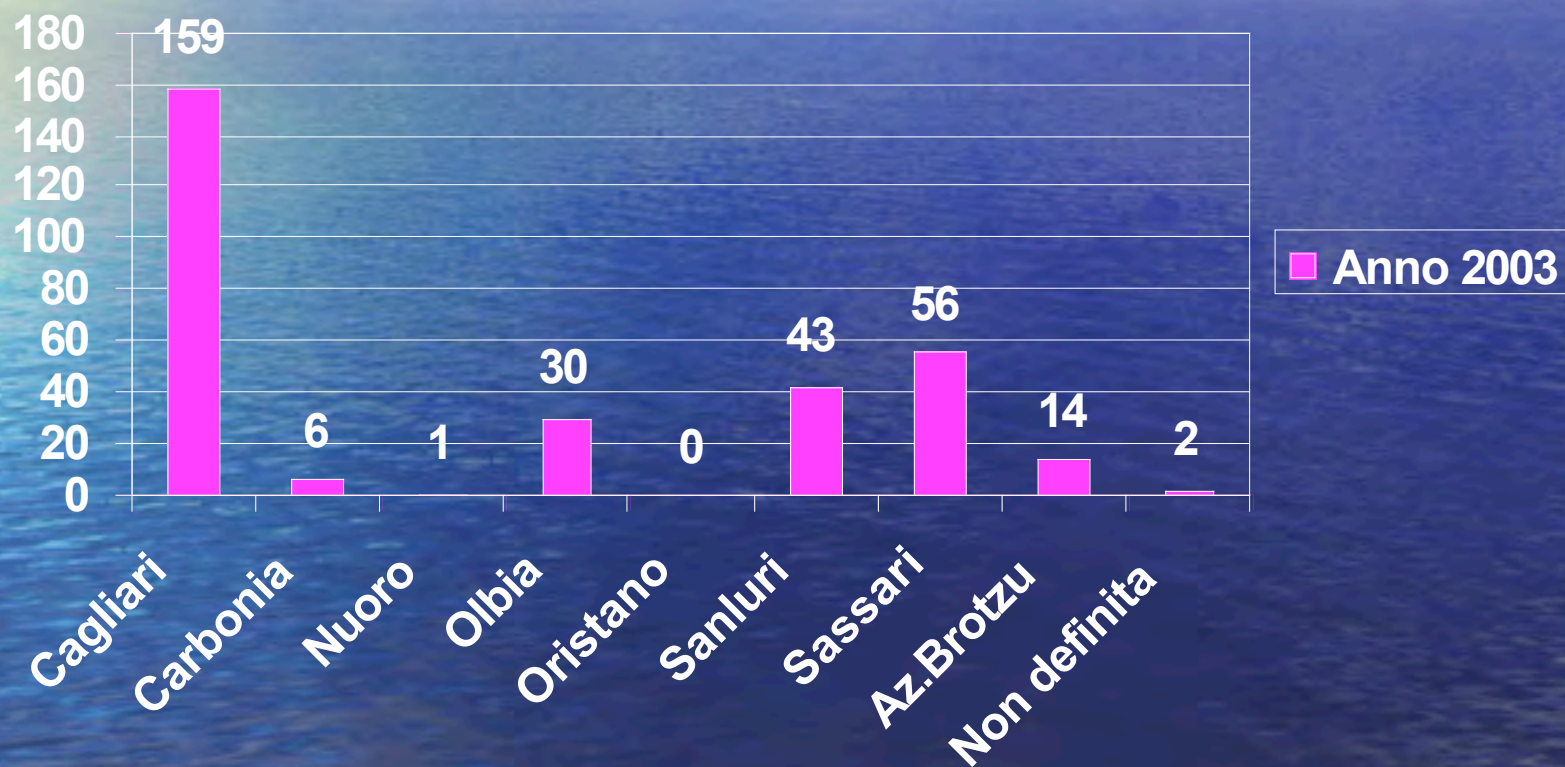
Il nuovo assetto è stato formalizzato con il D.L. 95/2003 e con la pubblicazione del nuovo modello della scheda di segnalazione

(D.M. 12/12/2003 G.U. n36 del13/02/2004)

Dati europei: tasso di segnalazione per 100.000 abitanti



Segnalazioni ADRs Sardegna

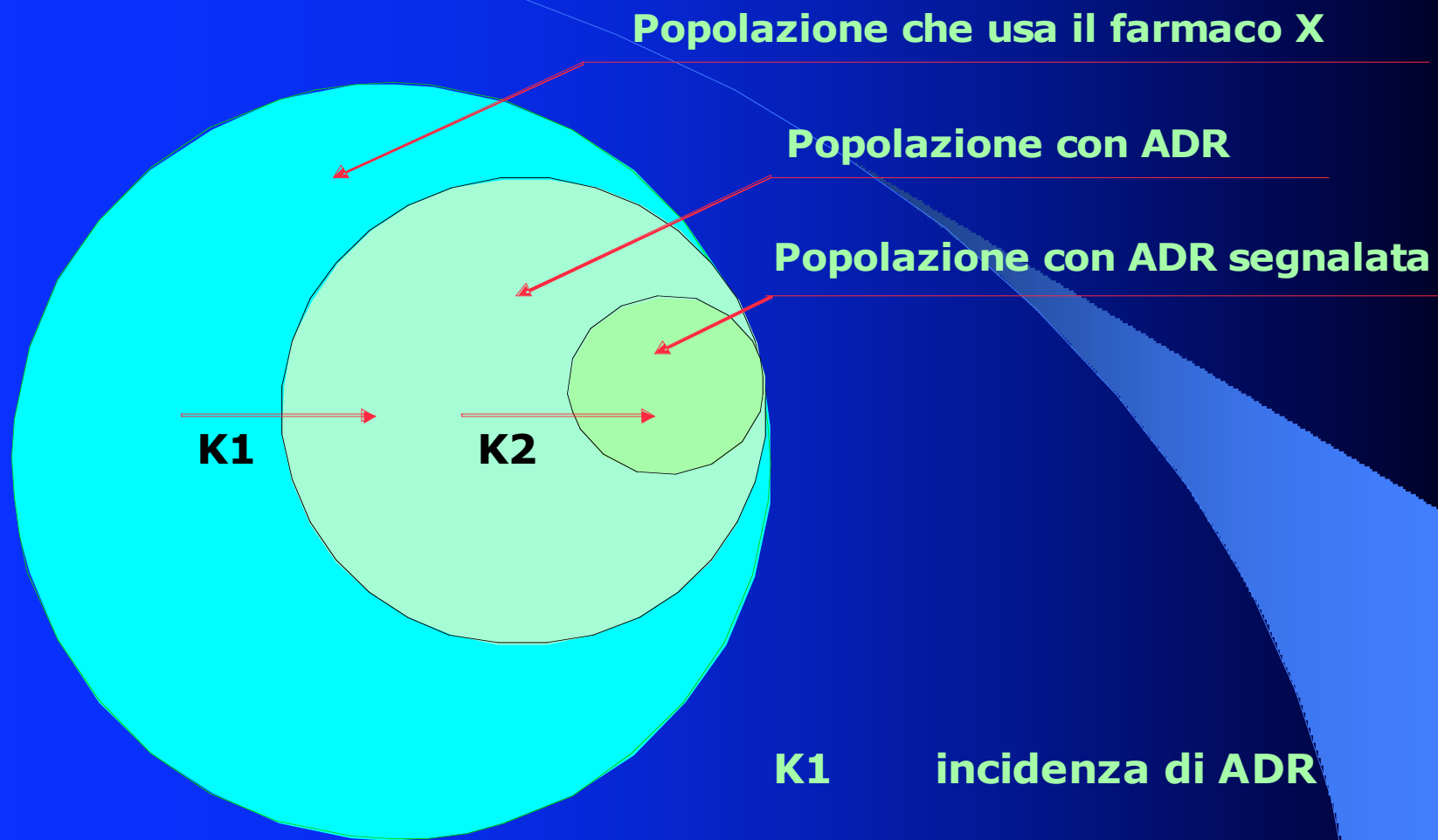


Quale livello ottimale di segnalazioni?

- 300 segnalazioni anno/milione di abitanti;
- 30% di natura grave e provenienti da almeno il 10% dei medici.
- In queste condizioni la comunità può essere ragionevolmente sicura che ADR importanti siano identificate in un tempo ragionevolmente breve.
- In Italia 120 segnalazioni anno/milione di abitanti (anno 2002)

Perché non si segnala?

- Mancanza di riconoscimento della ADR
- Convinzione che tutti i farmaci approvati siano sicuri
- Scarsa conoscenza della legislazione
- Mancanza della scheda di segnalazione
- Paura di eventuali conseguenze legali
- Mancanza di formazione a livello universitario
- Pigrizia o meglio desiderio di evitare di perdere tempo soprattutto per reazioni già note



K1 **incidenza di ADR**

K2 **tasso di segnalazione**

Come stimolare i medici....

- A segnalare



NON LO SO


Fine della relazione



Come segnalare e soprattutto cosa?

Cosa segnalare?

I medici e gli operatori sanitari devono segnalare tutte le reazioni avverse **gravi o inattese** da farmaci di cui vengono a conoscenza nell'ambito della propria attività (anche in caso di dubbio)



...tutte le reazioni avverse
osservate da tutti i **vaccini** e
**da farmaci posti sotto
monitoraggio intensivo**
inclusi in elenchi pubblicati
periodicamente dal Ministero della
Salute

(GU n 279 01/12/2003)

Codice della reazione:

- da compilarsi a cura del Responsabile di Farmacovigilanza dopo l'avvenuto inserimento nella banca dati

Per l'archiviazione e per il ritracciamento della segnalazione ad esempio in caso di follow-up

1. Nome del paziente

Riportare la 1° lettera iniziale del nome seguita dalla lettera iniziale del cognome

2. Data di nascita

Es: 22/06/1992
importante per ADRs da vaccini

Per l'identificazione del caso, in particolare per segnalazioni di reazioni da vaccini provenienti da una stessa struttura

3. Sesso

- M o F nessun altro simbolo ammesso

4. 11. Data di insorgenza della reazione

- E' importante che queste date siano congrue tra di loro

5. Origine etnica

- Es . Caucasica, Slava ecc.

Per stabilire la correlazione temporale tra assunzione del farmaco e ADR

6. Descrizione della reazione

- Tutte le ADR sono catalogate secondo i "preferred terms" della WHO-ART

(World Health Organisation
Adverse Reaction Terminology)

Fondamentale per la valutazione e per descrivere in maniera chiara e meno fantasiosa possibile l'ADR che poi deve essere codificata da chi inserisce la scheda in banca dati

7. Gravità

- Nel caso di vaccino riportare anche l'orario di insorgenza della reazione
- In caso di anomalie congenite e difetti alla nascita in neonati – utilizzare i dati della madre
- Deve essere allegata un'accurata relazione che descriva la reazione a carico del feto o del neonato e l'esito della stessa

8. Esami di laboratorio

- Riportare risultati e date degli esami, se lo spazio non è sufficiente allegarli su un foglio separato

Per descrivere con maggiore precisione la ADR.

9. Esito

- Le frasi “il F può aver contribuito” oppure “non dovuto al F” sono relativi ai casi fatali
- Riportare anche le date di guarigione o di decesso

Per la valutazione dell'ADR è importante conoscere come evolve la reazione

10. Azioni intraprese

- Precisare se la reazione è stata trattata e come. E' possibile allegare referti, lettere di dimissioni ospedaliere, relazioni cliniche ecc

La conoscenza di terapie specifiche per il trattamento della ADR contribuisce a migliorare la valutazione del caso

11. F sospetto

Riportare

- il nome commerciale del F e non solo il principio attivo
- Il dosaggio
- L'ora della somministrazione e il n° di dose (I, II, III ecc), lotto e data di scadenza per i vaccini

Il nome commerciale è importante per consentire eventuali accertamenti legati alla produzione e per consentire alla ditta produttrice di assolvere agli obblighi di legge

16. Il F è stato sospeso?

- Si
- No

Contiene informazioni relative al Dechallenge e quindi utili per stabilire un legame causale tra F e ADR

17. La reazione è
migliorata dopo la
sospensione?

- Si
- No

Contiene informazioni relative al Dechallenge e
quindi utili per stabilire un legame causale tra F e
ADR

18. Il F è stato ripreso?

- Si
- No

Contiene informazioni relative al Rechallange e quindi utili per stabilire un legame causale tra F e ADR

19. I sintomi sono ricomparsi dopo la risomministrazione?

- Si
- No

Contiene informazioni relative al Rechallange e quindi utili per stabilire un legame causale tra F e ADR

20. Indicazione terapeutica

- Le indicazioni per cui il F è stato usato vanno riportate nel modo più preciso possibile secondo la classificazione internazionale delle malattie

(ICD IX = International Classification Disease)

Da tale indicazione potrebbero emergere spiegazioni alternative all'insorgenza della reazione osservata che potrebbe essere un aspetto della patologia trattata – da anche indicazioni sulla gravità della malattia trattata.

21. F concomitanti

- Tutti quelli somministrati contemporaneamente al F identificato come sospetto e quelli somministrati sino a 15 gg prima della comparsa dell'ADR.
- In caso di vaccini riportare anche i vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione

Per valutare le possibili interazioni

22. Uso concomitante di altri prodotti

- Riportare la somministrazione concomitante di integratori alimentari, prodotti erboristici ecc,

Per valutare le possibili interazioni

23. Condizioni predisponenti

- In caso di vaccini riportare: i dati anamnestici, la storia clinica e farmacologica rilevante, la sede dove è avvenuta la vaccinazione: ASL, studio privato, scuola, altro (specificare) ed il sito di inoculo del vaccino

Per accertare la presenza o meno di cause alternative al f nel determinare la reazione avversa.

24. Fonte

- In caso di "Altro" deve essere specificato chiaramente la tipologia di segnalatore

Per conoscere la provenienza della segnalazione in particolare se dall'ospedale o dal territorio

25. Segnalatore

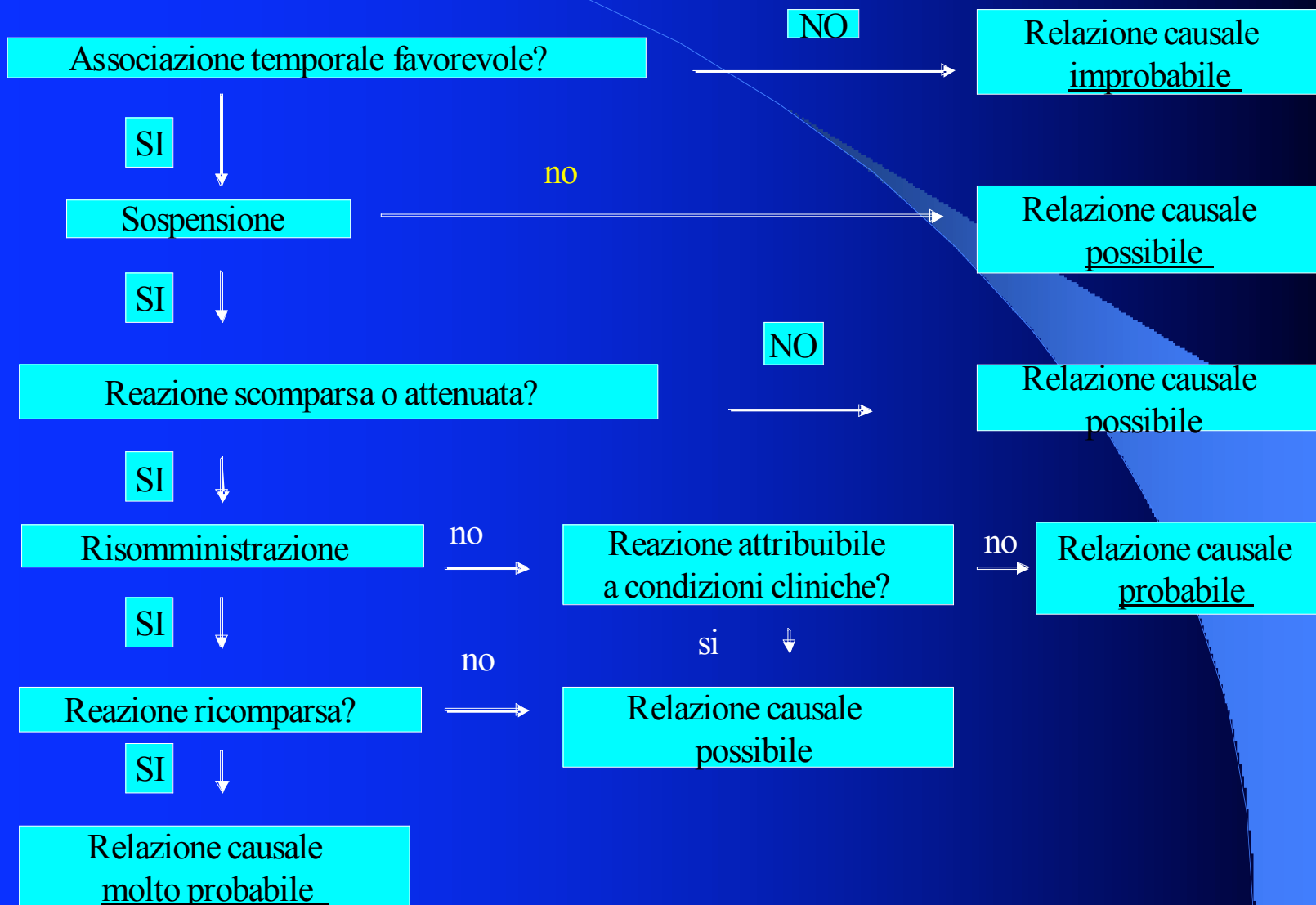
- Il segnalatore deve essere chiaramente identificabile.

Per poter contattare il segnalatore per chiarimenti o follow-up e anche perché non sono accettabili schede anonime.

CRITERI DI KARCH

- (1) reazione avversa già nota
 - (2) intervallo temporale ragionevole
 - (3) scomparsa della ADR in seguito a sospensione o a riduzione di dosaggio del farmaco
 - (4) nessuna possibile spiegazione alternativa
 - (5) ricomparsa dei sintomi alla risomministrazione
- Certa: tutti i criteri soddisfatti
 - Probabile: soddisfatti i criteri (1),(2),(3), e(4)
 - Possibile: soddisfatti i criteri (1),(2) e (3)
 - Improbabile/sconosciuta: mancanza di informazioni essenziali, o sequenza temporale atipica, o esistenza di altre cause più probabili

ALGORITMO DI JONES (FDA)





17/11/2006

Vaccini

- **Locale: nel punto di inoculo:**

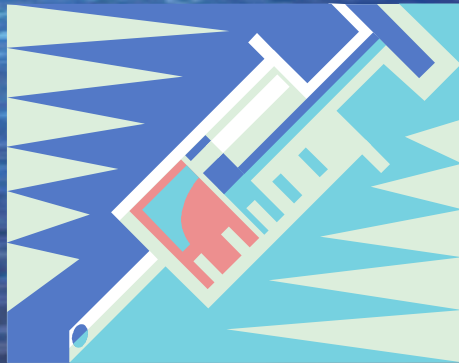
Reazione locale estesa

Ascesso sterile

Ascesso settico

Necrosi/ulcerazione

Anestesia/parestesia



- **Generale**

Adenopatia

Artralgia

Artrite cronica

Anestesia/parestesia

Convulsioni afebrili

Convulsioni febbrili

Encefalopatia

Iperpiressia > 39,5°C

Ipotonia-iporesponsività

ipersensibilità immediata.....specificare

Altre manifestazioni ipersensibilità

Meningite/encefalite

Vomito e diarrea gravi

Neurite branchiale

Pianto persistente

Paral.flaccida acuta

Porpora trombocit

Shock anafilattico

S. di Guillan-Barrè

Anestesia/parestesia

- Vanno segnalate le condizioni che perdurino per più di 24 ore



Artrite cronica

Può essere presa in considerazione in pazienti senza storia di artropatia nei 3 anni precedenti la

vaccinazione antirosolia

con comparsa di segni di artrite acuta (gonfiore articolare) che sia insorta tra i **7 e 42 gg** dopo vaccinazione. Persistenza di artrite intermittente o continua per più di 6 mesi dopo vaccinazione;

Convulsioni

Attacchi di spasmi tonico-clonici, o di altri attacchi epilettici dell'infanzia con durata variabile da alcuni minuti a più di 15 minuti, in assenza di lesioni neurologiche persistenti.

A seconda della temperatura corporea, le convulsioni vanno distinte in

febbrili $>38^{\circ}\text{C}$

o afebbrili



Encefalite

Quadro clinico ad inizio acuto, con insorgenza entro **1 - 4 settimane** dalla somministrazione del vaccino, caratterizzato da convulsioni, alterazione dello stato di coscienza, cambiamenti evidenti del comportamento perb almeno due gg, che non si risolvono entro 24 ore, accompagnati da segni di infiammazione cerebrale, con evidenti alterazioni del liquor, in assenza di altre cause dimostrabili.

Encefalopatia

Quadro clinico ad inizio acuto, con insorgenza **entro 72 ore** dalla somministrazione del vaccino, caratterizzato da due o più dei seguenti sintomi: (I) convulsioni, (II) alterazione dello stato di coscienza e/o cambiamenti evidenti del comportamento per almeno due gg, (III) segni neurologici focali che non si risolvano entro 24 ore.

Ipotonia-iporesponsività

Nei bambini di età inferiore ai 24 mesi, episodi che si manifestano con diminuzione o perdita acuta del tono muscolare, perdurante per almeno 10 minuti, accompagnata da cianosi o pallore, o da mancata risposta agli stimoli ambientali, o da torpore prolungato, o da arresto respiratorio, **in un periodo compreso tra 0 e 24 ore dalla vaccinazione.**

Da non confondere con lipotimia o con stato post-convulsivo

Manifestazioni ipersensibilità immediata

Orticaria, rinite, asma, broncospasmo, edema della glottide, angioedema che si manifestano entro pochi minuti dalla somministrazione del vaccino, in assenza di stato di shock.



Meningite/Encefalite

Insorgenza **entro 15 gg** dalla somministrazione del vaccino; la sintomatologia può essere sfumata e subdola, oppure molto simile a quella dell'encefalite

Quadro clinico ad inizio acuto con insorgenza entro 1-4 settimane dalla somministrazione, con convulsioni, alterazione dello stato di coscienza, cambiamenti evidenti del comportamento per almeno per 2 gg, che non si risolvono entro 24 ore, accompagnati da segni di infiammazione celebrale, con evidenti alterazioni del liquor, in assenza di altre cause dimostrabili.

Neurite brachiale

Insorgenza entro **2 – 28 gg** dalla somministrazione di
vaccino tossoide tetanico

caratterizzato da disfunzione limitata all'estremità superiore del plesso brachiale (tronco, dermatomeri)

Un dolore profondo, continuo, spesso severo alla spalla e alla radice del braccio annuncia di solito la comparsa della condizione. In seguito, a distanza di gg o settimane, comparsa di debolezza o atrofia dei muscoli dell'estremità prossimale. La debolezza è un dato necessario perché venga fatta la diagnosi. Neurite può essere presente anche nel lato opposto al punto di iniezione – talvolta è bilaterale colpendo entrambe le radici degli arti superiori.

Pianto Persistente

Pianto inconsolabile che si prolunghi ininterrottamente per un periodo superiore alle 3 ore, durante il quale il bambino non si alimenta e non dorme, oppure pianto o grido di alta e inconsueta tonalità.



Porpora trombocitopenica

Con insorgenza **entro 2 mesi** dalla somministrazione di vaccini contenenti

il virus morbilloso

con conta piastrinica sierica inferiore a 50.000/ml.

Non vengono inclusi casi di trombocitopenia associate ad altre cause come iperspleninismo, disordini autoimmunitari mielodisplasie malattie proliferative ecc.



Reazione locale estesa

Area di arrossamento, indurimento, tumefazione con diametro superiore a 5 cm, estesa fino alla radice dell'arto.

Shock anafilattico

Reazione allergica con stato di shock (insufficienza circolatoria, ipotensione arteriosa, polsi periferici deboli o assenti, alterazione del livello di coscienza, sudorazione) con o senza broncospasmo e/o laringospasmo o edema della glottide, che si manifesti **immediatamente dopo l'inoculazione del vaccino.**

Sindrome di Guillain-Barré poliradicoloneurite

Paralisi flaccida ad inizio acuto, simmetrica, ascendente, rapidamente progressiva, con perdita di sensibilità periferica, in assenza di iperpiressia. L'esame del liquor evidenzia dissociazione albumino-citologica. L'associazione a vaccino è ritenuta certa o probabile in caso di Sindrome di Guillain-Barré insorta entro 60 gg dalla somministrazione del vaccino.

Montelukast 4 mg

- Lukasm; Montegen; Singulair

Trattamento dell' asma come terapia aggiuntiva in pazienti con asma lieve/moderata che non sono controllati con corticosteroidi

Desloratadina

- Aerius

Antiallergico che non induce il sonno. Allevia i sintomi associati alla rinite allergica (raffreddore da fieno, allergia agli acari della polvere). Allevia i sintomi associati all'orticaria cronica.

Olopatadina

- Opatanol coll.

Congiuntivite allergica

Effetti indesiderati: fastidio oculare, bruciore o sensazione di bruciore prurito arrossamento, gonfiore delle palpebre, fastidio alla luce.

Mal di testa, stanchezza, capogiri, secchezza del naso.

Tracolimus uso topico

- Protopic;

Trattamento della dermatite atopica da moderata a grave nei bambini < 2 anni che non hanno risposto alle terapie convenzionali.

Macrolidi

- **Telitromicina:** Effetti indesiderati più comuni interessano principalmente i sistemi digestivo e nervoso, come diarrea, nausea, cefalea, vertigini. Controllare anche l'eventuale incremento dell'attività enzimatica del fegato

(Ketek a-c, Levviax c)

Derivati dell'acido acetico e sostanze correlate

- Aceclofenac: Effetti indesiderati più comuni interessano principalmente il sistema gastrointestinale. Sono stati segnalati anche casi vasculite

(Airtal a, Gladioa-c,)

Altri farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo

Bifosfonati :

- Acido zoledronico
- Neridronato sodico
- Zometa
- Nerixia

Antibatterici:

- Linezosid
- Gabriox, Zyvodix

Preparati antiglaucoma:

- Bimatoprost
- Lumigan

Inibitori della pompa acida:

- Esomeprazolo
- Axagon, Esopral, Lucen, ecc.

Dove inviare le schede:

- **Servizio Farmaceutico Sassari:**
Via Zanfarino 44 Sassari
- **Servizio Farmaceutico Alghero:**
Via Lido C/O Osp. Marino Alghero
- **Servizio Farmaceutico Ozieri:**
Via Roma 111 Ozieri

Fitovigilanza

- Sorveglianza degli eventi avversi da prodotti a base di piante officinali e da integratori alimentari

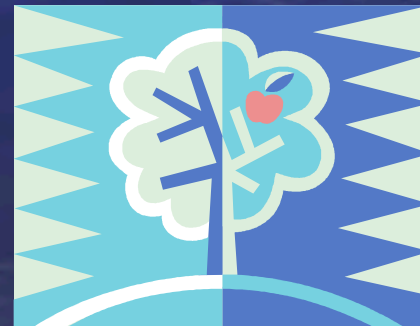


Background

- Sono circa 1 milione/anno (4,8% della popolazione in 3 anni) gli utilizzatori di erbe medicinali;
- La fitoterapia è anche utilizzata dal 2,4% dei bambini con meno di 14 anni di età)
- La fitoterapia è utilizzata principalmente per migliorare la qualità della vita (44,3%)
- Il 75,4% degli utilizzatori ha dichiarato di essere soddisfatto con la scelta;
- Il 41,5% degli utilizzatori non informa il proprio medico (autoprescrizione)

L'evidenza di efficacia in fitoterapia

- Iperico: depressione leggera e moderata;
- Ginkgo Biloba: demenza;
- Serenoa repens: iperplasia prostatica benigna;
- Ippocastano: insufficienza venosa cronica;



... ma vengono segnalate reazioni avverse

- Kava :epatite acuta;
- Ginko biloba: sanguinamento;
- Efedra: ipertensione, palpitazioni, tachicardia;
- Liquirizia: effetti dannosi sul muscolo (fino a rabdomiolisi)



...e interazioni tra erbe medicinali e farmaci

- Iperico: ciclosporina, teofillina, digossina, contraccettivi, anticoagulanti, inibitori proteasi, SSRI;
- Ginkgo biloba: warfarin, aspirina, tiazidi;
- Ginseng: ansiolitici, sedativi, anticoagulanti, ipoglicemizzanti.



Scopo della fitovigilanza:

- Migliorare la conoscenza sulle reazioni avverse a prodotti a base di piante officinali.
- Sensibilizzare
 - ➔ operatori sanitari sull'utilizzo di erbe medicinali da parte dei loro pazienti;
 - ➔ gli utilizzatori ad un corretto utilizzo delle erbe medicinali





Dove trovare la scheda:

www.epicentro.iss.it

RISULTATI (1):

- Da aprile 2002 a Giugno 2004 sono pervenute 110 segnalazioni;
- Rapporto uomini/donne 0.4
- Età media 42 anni (45 anni nelle donne e 33 negli uomini)

RISULTATI (2):

- Gravità: ospedalizzazione (65%); pericolo di vita (10%); invalidità grave o permanente (0.2%)
- Esito: risoluzione completa (78%); risoluzione con postumi (12%); reazione persistente (7%)
- Dechallenge: sospensione del prodotto e miglioramento dell'evento (70%)
- Rechallenge: ripresa dell'uso e ricomparsa dei sintomi (13%)
- Imputabilità: certa (33%); probabile (44%); possibile (19%); dubbia (1%); sconosciuta (3%)

RISULTATI (3):

Le 110 segnalazioni sono relative a 114 eventi avversi:

- Dermatologici 33%
- Neurologici 13%
- Cardio – vascolari 15%
- Gastrointestinali 13% (22 di cui 6 epatiti)
- Respiratori 9%
- Osterici/ginecologici 4% (2 emorragie + 6 aborti o morti perinatali)
- Metabolici 3%
- 2 rabdomiolisi

Indicazioni per l'uso:

- Disturbi psicologici (insonnia, ansia, depressione, astenia) 16%
- Infezioni alte vie respiratorie 16%
- Dimagranti 13%
- Problemi dermatologici 7%
- Dolore (osteoartrosi, mal di testa, mal di schiena) 5%
- Estetica 6%
- Immunostimolanti 4%
- Stipsi 4%

Propoli

9 segnalazioni di reazioni allergiche di varia gravità



Guggul

(Commiphora mukul)

Indicazione: ipercolesterolemia

Paziente: M, 55

Evento: Rabdomiolisi

Gravità: Ospedalizzazione

Esito: Risoluzione completa

Imputabilità: Possibile

Liquirizia

(*Glycyrrhiza glabra*)

Indicazione: non specificata

Paziente: M, 30

Evento: Rabbdomiolisi

Gravità: Ospedalizzazione

Esito: Risoluzione completa

Imputabilità: Probabile

Boswellia

(Boswellia serrata)

Indicazione: dolore da osteoartrosi

Pazienti: F, 73; F, 64

Evento: Innalzamento PT

Farmaci concomitanti: warfarin

Esito: Risoluzione con postumi

Imputabilità: Possibile

Camomilla, menta, melissa

Indicazione: coliche gassose

Paziente: M, 20 giorni

Evento: shock anafilattico

Gravità: Ospedalizzazione, pericolo di vita

Esito: Risoluzione completa

Imputabilità: Probabile



Iperico, passiflora, melissa

Indicazione: depressione post partum della madre

Paziente: M, 4 mesi (allattamento)

Evento: convulsioni

Gravità: Ospedalizzazione

Esito: Risoluzione completa

Imputabilità: dubbia

2 prodotti galenici contenenti
15 componenti tra cui
ma-huang (efedra) e fluoxetina

Indicazione: Cura dimagrante

Paziente: F, 61

Evento: Torsione di punta, tachicardia QT lungo

Gravità: Ospedalizzazione, pericolo di vita

Esito: Risoluzione completa

Imputabilità: Probabile

“Tisana degli indiani” e altre tisane

Indicazione: Epigastralgia

Paziente: F, 48

Evento: epatite acuta colestatica (seguita da trapianto di fegato)

Gravità: Ospedalizzazione, pericolo di vita

Esito: Reazione persistente

Imputabilità: Probabile

Sideromap MA321 – prodotto ayurvedico (17 componenti)

Indicazione: prevenzione dell'anemia da gravidanza

Paziente: F, 42

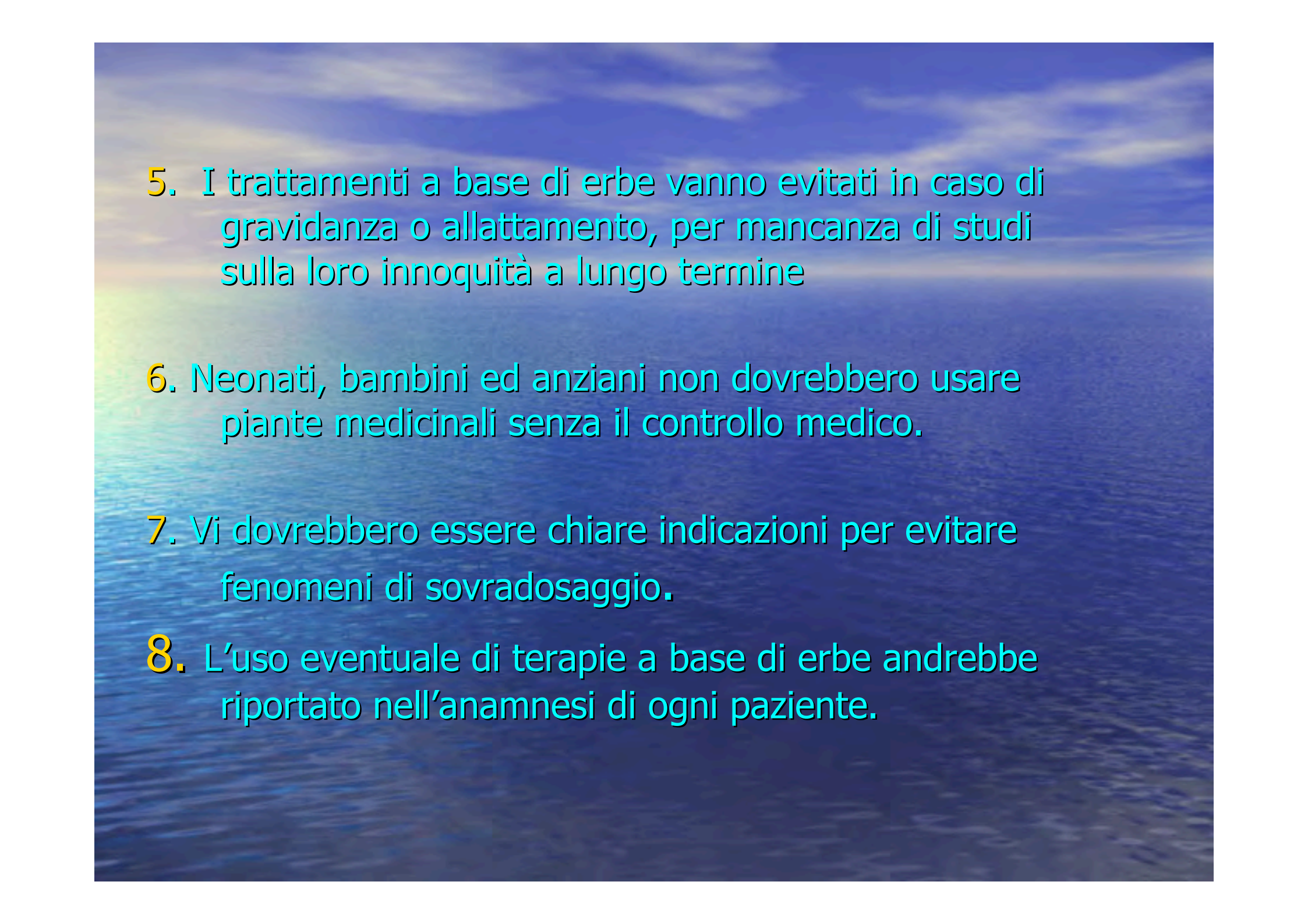
Evento: Aborti ripetuti

Imputabilità: probabile



Precauzioni e informazioni al paziente sulle terapie a base di erbe

1. "Naturale non è sinonimo di "innocuo".
2. Erbe e farmaci possono interagire.
3. La non standardizzazione dei principi attivi delle erbe può comportare variabilità nel contenuto e nella efficacia dei prodotti a base di erbe.
4. L'assenza di controllo di qualità può essere causa di contaminazioni durante la lavorazione ed errori nell'identificazione delle specie medicinali.

- 
5. I trattamenti a base di erbe vanno evitati in caso di gravidanza o allattamento, per mancanza di studi sulla loro innoquità a lungo termine
 6. Neonati, bambini ed anziani non dovrebbero usare piante medicinali senza il controllo medico.
 7. Vi dovrebbero essere chiare indicazioni per evitare fenomeni di sovradosaggio.
 8. L'uso eventuale di terapie a base di erbe andrebbe riportato nell'anamnesi di ogni paziente.

9. I trattamenti a base di erbe non dovrebbero essere prolungati per più di qualche settimana, per mancanza di studi sulla loro innocuità a lungo termine

10. I trattamenti a base di erbe con effetti tossici o che provocano effetti collaterali conosciuti vanno evitati.

11. Prima di consigliare al paziente un trattamento a base di erbe, è necessario che sia stata fatta una accurata diagnosi e una approfondita valutazione delle possibili opzioni di trattamento.

12. Eventuali reazioni avverse vanno riportate nella cartella clinica e la terapia deve essere interrotta.

Conclusioni

- **Un grande numero di persone sono esposte a prodotti a base di erbe.**
- **Bambini, anziani e donne in gravidanza usano la fitoterapia in quanto la ritengono più sicura.**
- **L'uso non è necessariamente basato su evidenze di efficacia, o limitato a sintomi e condizioni adatte ad automedicazione.**
- **I prodotti a base di erbe sono disponibili su internet o nelle erboristerie, spesso acquistate senza alcun consiglio di personale sanitario adeguatamente informato.**

Dispositivovigilanza:

incidenti o mancati incidenti

Luglio 2004: la CUD ha fornito
indicazioni agli operatori e ai fabbricanti
per una corretta modalità di
segnalazione e di gestione degli
incidenti con dispositivi medici.

Sito www.ministerosalute.it/