

Studio degli eventi indesiderati dei farmaci dopo la commercializzazione

- 1951 “Meyeler’ s Side Effects of Drugs
- 1960 FDA inizia raccolta dati su reazioni avverse
- In Italia dopo il caso “Talidomide” (avvio dal 1980)
- Dopo Talidomide, oltre 150 farmaci ritirati dal commercio a livello mondiale. In Germania, Francia e UK, tra il 1961 e il 1993, 126 (87% per gravi tossicità). In UK, tra 1972-1994, 21 su 583 autorizzati

- Nessun farmaco è sicuro

Farmacovigilanza

Limiti degli studi clinici

1°
ridotto
numero di
partecipanti

+

2°
criteri di
inclusione ai
trial (etica)

+

3°
durata
temporale
limitata
(max 2 anni)



FARMACOSORVEGLIANZA

Farmacovigilanza

Numero di pazienti che sarebbero necessari per avere 95% di probabilità di individuare uno, due o tre casi di reazioni avverse in base alle sottoindicate incidenze di detta reazione. I numeri si riferiscono ad un evento avverso di cui non si abbia conoscenza dell'incidenza

Reazione avversa con una incidenza attesa di:	Numero di pazienti che debbono essere osservati per individuare uno, due o tre casi di reazioni avverse		
	1	2	3
1 su 100	300	480	650
1 su 200	600	960	1300
1 su 1000	3000	4800	6500
1 su 2000	6000	9600	13000
1 su 10000	30000	48000	65000

L'impatto delle ADR

Cause	Numero di morti (1994)
Malattie cardiovascolari	743.460
Tumori	529.904
Stroke	150.108
Malattie polmonari	101.077
Incidenti	90.523
ADR	76.000 (106.000)
Polmoniti	75.719
Diabete	53.894

JAMA. 1998 Apr 15;279(15):1200-5.

Farmacovigilanza

Definizione di farmacovigilanza (1)

*“la farmacovigilanza è un insieme di attività mirate allo studio sistematico dei rischi e dei benefici derivanti dall’uso dei farmaci **correntemente** in commercio”*
(Cavazzuti, 1983)

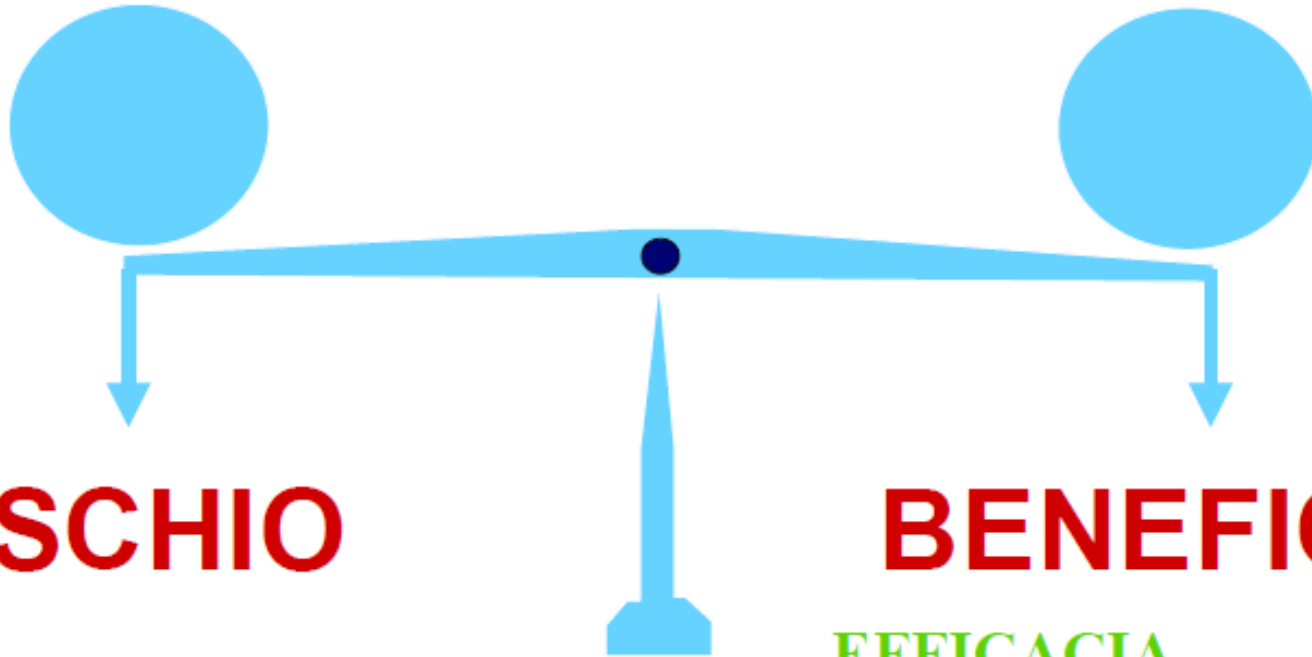


Efficacia



Sicurezza

RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO



RISCHIO

REAZIONI AVVERSE

- gravità
- frequenza

→ **PROBLEMATICHE**
relative alla percezione del rischio
da parte del paziente e del prescrittore

BENEFICIO

EFFICACIA

- in relazione con
l'indicazione (gravità della
malattia)
- in relazione con
l'endpoint utilizzato
- innovatività del farmaco

Definizione di farmacovigilanza (2)

- **l'efficacia:** completare il profilo di efficacia del farmaco, fornendo dati ulteriori in merito a effetti a lungo termine sulla prevenzione della progressione, della ricaduta e delle complicazioni della malattia, valutazione dell'impiego in sottogruppi di pazienti esclusi dai trial clinici, scoprire nuove indicazioni terapeutiche, ecc.

- **sicurezza:** rilevare e identificare le reazioni avverse che non sono state evidenziate durante gli studi pre-marketing (ad esempio quelle che si possono verificare solo dopo un uso prolungato del farmaco), ed in particolar modo quelle gravi.

Farmacovigilanza

La farmacovigilanza ha 4 obiettivi principali:

- **riconoscere, il più rapidamente possibile, nuove ADR;**
- **migliorare ed allargare le informazioni su ADR sospette o già note;**
- **valutare i vantaggi di un farmaco su altri o su altri tipi di terapia;**
- **comunicare l'informazione in modo da migliorare la pratica terapeutica.**

Nuove indicazioni

Farmaco	Indicazione pre-marketing	Indicazioni scaturite dopo la commercializzazione
Propranololo	Aritmie	Ipertensione
Sulfinpirazone	Gotta	Cardiopatía ischemica
Diazepam	Ansia	Stato epilettico
Fenobarbital	Insonnia	Epilessia
Fenitoina	Epilessia	Aritmia
Lidocaina	Anestesia locale	Aritmia ventricolare
Probenecid	Associazione con penicillina	Gotta
Minoxidil	Ipertensione	Alopecia androgenica
Captopril	Ipertensione	Scompenso cardiaco
Amantadina	Infezioni virali	M. di Parkinson
Penicillamina	Intossicazione (Antidoto)	Artrite reumatoide
FANS	Artrosi	Dismenorrea
Antistaminici	Rinite	Chinetosi
Beta-mimetici	Asma bronchiale	Parto prematuro

Farmacovigilanza

Definizioni di reazione avversa da farmaco (ADR)

"una reazione sensibilmente nociva e non intenzionale, derivante da un intervento connesso con l'uso di un prodotto medicinale, che predice il rischio derivante dal suo uso futuro e richiede prevenzione o trattamento specifico, modifica del regime di dosaggio o sospensione del prodotto stesso" (Lancet, 2000; **356**: 1255–59)

Farmacovigilanza

Pannello 1: Alcuni termini relativi alle reazioni avverse e loro definizioni

"Reazione avversa inattesa"

- Una reazione avversa, la cui natura o severità non concorda con quanto riportato nel foglio illustrativo, o con quanto atteso dalle caratteristiche del prodotto

"Reazioni avverse gravi"

- Qualsiasi evento medico spiacevole che, per qualsiasi dose: metta in pericolo la vita del paziente, richieda l'ospedalizzazione del paziente o prolunghi una ospedalizzazione già avvenuta, determini una persistente o significativa disabilità o incapacità o provochi la morte.
- Le neoplasie e le anomalie o i difetti congeniti dovrebbero essere considerate gravi.
- Gli eventi medici refrattari al trattamento acuto dovrebbero essere considerati gravi.

(*Lancet*, 2000; **356**: 1255–59)

Farmacovigilanza

- Il termine "severo" è usato spesso per descrivere l'intensità (severità) d'un evento medico, suddivisibile in "lieve", "moderata" e "severa"; così una reazione severa della pelle non è necessariamente grave

"Evento avverso/esperienza avversa"

- Evento medico spiacevole che può presentarsi durante il trattamento con un prodotto farmaceutico ma che non necessariamente ha un rapporto causale con il trattamento

"Segnale"

- Le informazioni segnalate circa un possibile rapporto causale fra un evento avverso e un farmaco; tale rapporto è precedentemente sconosciuto o è insufficientemente documentato
- Solitamente più di un singolo case-report è richiesto per generare un segnale, in base alla gravità dell'evento e alla qualità dell'informazione

(*Lancet*, 2000; **356**: 1255–59)

Farmacovigilanza

Definizioni secondo l'OMS

EFFETTO COLLATERALE: Qualsiasi effetto non intenzionale di un farmaco che insorga alle dosi normalmente impiegate nell'uomo e che sia connesso alle proprietà del farmaco (es. secchezza delle fauci da anticolinergici).

EVENTO AVVERSO: Qualsiasi fenomeno clinico spiacevole che si presenta durante un trattamento con un farmaco, ma che non abbia necessariamente un rapporto di causalità (o di relazione) con il trattamento stesso.

REAZIONE AVVERSA: 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 a seguito di modificazioni della fisiologia. Sono comprese tutte le dosi di farmaco prescrivibili clinicamente, esclusa l'overdose accidentale o deliberata.

REAZIONE AVVERSA INASPETTATA: Reazione avversa la cui natura e severità non è riportata nel foglietto illustrativo o nella autorizzazione alla commercializzazione del farmaco o che sia inattesa rispetto alle caratteristiche del farmaco stesso. È questa la reazione più importante da comunicare ai centri di farmacovigilanza.

REAZIONE AVVERSA o EVENTO AVVERSO SERIO: Qualsiasi evento medico spiacevole che, per qualsiasi dose: 1) metta in pericolo la vita del paziente, 2) richieda l'ospedalizzazione del paziente o prolunghi una ospedalizzazione già avvenuta, 3) determini una persistente o significativa disabilità o incapacità o 4) provochi la morte.

Classificazione delle ADR (1)

Tipo di reazione	Caratteristiche	Esempi	Gestione
A: Dose-dipendente Augmented	<ul style="list-style-type: none">• Comune• Correlata alle caratteristiche farmacologiche del farmaco• Prevedibile• Bassa mortalità	<ul style="list-style-type: none">• Effetti tossici: Tossicità da digossina; sindrome serotoninica con SSRI• Effetti collaterali: Effetti anticolinergici degli antidepressivi triciclici	<ul style="list-style-type: none">• Riduzione della dose / sospensione• Considerare gli effetti di terapie concomitanti
B: Non-dose-dipendente Bizarre	<ul style="list-style-type: none">• Rara• Non correlata alle caratteristiche farmacologiche del farmaco• Imprevedibile• Alta mortalità	<ul style="list-style-type: none">• Reazioni immunologiche: ipersensibilità da penicillina• Reazioni idiosincrasiche: porfiria acuta; ipertermia maligna; pseudoallergia (es, rash da ampicillina)	<ul style="list-style-type: none">• Sospensione del farmaco e sua evitazione in futuro
C: Dose e tempo dipendente Chronic	<ul style="list-style-type: none">• Rara• Correlata a dosi cumulative	<ul style="list-style-type: none">• Soppressione dell'asse ipotalamico-surrenalico da corticosteroidi	<ul style="list-style-type: none">• Riduzione della dose e sospensione (anche prolungata)

(*Lancet*, 2000; **356**: 1255–59)

Classificazione delle ADR (2)

D: Tempo-dipendente Delayed	<ul style="list-style-type: none">• Rara• Normalmente dose-dipendente• Occorre o diventa apparente un po' di tempo dopo l'uso del farmaco	<ul style="list-style-type: none">• Teratogenesi (es, adenocarcinoma vaginale da dietilstilbestrolo)• Carcinogenesi• Discinesia tardiva	<ul style="list-style-type: none">• Spesso intrattabile
E: Sospensione End of use	<ul style="list-style-type: none">• Rara• Occorre subito dopo la sospensione del farmaco	<ul style="list-style-type: none">• Sindrome da sospensione di oppiacei• Ischemia miocardica (sospensione di β-bloccanti)	<ul style="list-style-type: none">• Risomministrazione seguita da sospensione graduale
F: Fallimento della terapia Failure	<ul style="list-style-type: none">• Comune• Dose-dipendente• Spesso indotta da interazione tra farmaci	<ul style="list-style-type: none">• Dosaggio inadeguato di un contraccettivo orale, in particolare quando somministrato con un induttore enzimatico	<ul style="list-style-type: none">• Incrementare la dose• Considerare l'effetto di terapie concomitanti

SSRI=inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.

Tabella 1: **Classificazione delle reazioni avverse da farmaci**

(*Lancet*, 2000; **356**: 1255–59)

Farmacovigilanza

Attribuzione della relazione di causalità (1)

- Il primo aspetto da valutare dovrebbe essere il **rapporto temporale** fra l'uso del farmaco e l'insorgenza della reazione. Sono essi collegati in maniera plausibile?
- La reazione **si riduce o scompare** quando la dose del farmaco è ridotta (dechallenge) o se la somministrazione viene sospesa (per le reazioni dose-dipendenti)?
- Nel caso si sospetti una interazione farmacologica, l'aggiunta/sospensione del farmaco interagente coincide con la comparsa/scomparsa della reazione avversa?

Farmacovigilanza

Attribuzione della relazione di causalità (2)

- Nel caso ci siano i segni di una reazione allergica, il paziente è stato precedentemente sensibilizzato? La mancanza di una precedente esposizione non elimina del tutto la possibilità di reazione allergica, ma generalmente è una costante di tale fenomeno.
- Se l'effetto è un'anomalia congenita, l'esposizione al farmaco è avvenuta ad un tempo gestazionale compatibile?
- Se l'effetto è un tumore, l'intervallo di tempo è sufficientemente lungo perchè il tumore si sviluppi? La risposta a questa domanda dipenderà dalla conoscenza della cinetica del tumore.
- Per concludere sarebbe opportuno considerare la risomministrazione del farmaco (rechallenge), specialmente se il paziente può trarre giovamento dalla conoscenza acquisita.

Attribuzione della relazione di causalità (3)

Pannello 2: Criteri per l'attribuzione della relazione di causalità delle sospette reazioni avverse

Certa

- Un evento clinico, comprese anomalie delle prove di laboratorio, che si manifesti in un arco di tempo plausibile dalla somministrazione del farmaco e che non può essere spiegato da patologie concomitanti o da altri farmaci o prodotti chimici
- La risposta alla sospensione del farmaco (dechallenge) dovrebbe essere clinicamente plausibile
- L'evento deve essere definitivo farmacologicamente o fenomenologicamente, seguendo una procedura di risomministrazione (rechallenge) se necessario

Probabile/verosimile

- Un evento clinico, comprese anomalie delle prove di laboratorio, con un rapporto temporale ragionevole dalla somministrazione del farmaco, non attribuibile a patologie concomitanti o ad altri farmaci o prodotti chimici e che produce una risposta clinicamente ragionevole dopo sospensione (dechallenge)
- Le informazioni al rechallenge non sono richieste ai fini di questa definizione

(*Lancet*, 2000; **356**: 1255–59)

Farmacovigilanza

Possibile

- Un evento clinico, comprese anomalie delle prove di laboratorio, con un rapporto temporale ragionevole, ma che potrebbe anche essere spiegata da malattie concomitanti o da altri farmaci o prodotti chimici
- Le informazioni sulla sospensione del trattamento possono essere mancanti o poco chiare

Improbabile

- Un evento clinico, comprese anomalie delle prove di laboratorio, con un rapporto temporale che rende il rapporto causale improbabile ed in cui altri farmaci, prodotti chimici, o malattia silenti forniscono altre plausibili spiegazioni

Condizionale/non classificata

- Un evento clinico, comprese anomalie delle prove di laboratorio, segnalata come reazione avversa, per cui sono essenziali più dati per una valutazione adeguata o i dati supplementari sono in via di esame

Non accertabili/non classificabili

- Un report che suggerisce una reazione avversa che non può essere giudicata, perché le informazioni sono insufficienti o contraddittorie e non possono essere completate o verificate

(*Lancet*, 2000; **356**: 1255–59)

Farmacovigilanza

È una **diagnosi differenziale** perché bisogna escludere che siano altri i fattori causa dell'ADR.

In uno studio clinico il 58% dei soggetti che ricevevano un placebo, accusarono uno o più "effetti collaterali" durante il trattamento, al punto che le infermiere, ignare di ciò che si stava somministrando, richiesero, per alcuni soggetti, la sospensione del trattamento a causa degli effetti apparentemente tossici del medicamento.

In un altro studio l'81% di persone apparentemente sane, che non stavano assumendo nessun medicamento, lamentavano sintomi spesso sovrapponibili ad effetti indotti da farmaci, quali fatica, incapacità a concentrarsi e sonnolenza eccessiva.

Farmacovigilanza

È una **diagnosi differenziale non semplice**: le ADR possono insorgere attraverso le stesse vie fisiologiche e patologiche delle normali malattie. Molte delle reazioni avverse non rappresentano entità cliniche nuove, bensì sintomi o segni già ben conosciuti, che variano da banali effetti a malattie specifiche e gravi:

- 1) la stessa sintomatologia clinica (es. vomito o tosse) può essere prodotta da un largo numero di farmaci ed anche da cause non farmacologiche;
- 2) lo stesso farmaco (es. morfina) può produrre un gran numero di reazioni avverse;
- 3) il farmaco predominante in una data reazione avversa può variare in base a vari fattori (età della popolazione, indicazioni approvate per il farmaco, abitudini prescrittive);
- 4) nel singolo paziente è spesso impossibile provare il nesso causale del farmaco sospettato;
- 5) l'eziologia, la fisiopatologia e la frequenza di molti eventi comuni sono ancora ignoti.

Per alcuni farmaci l'effetto avverso compare dopo che il farmaco è stato assunto continuamente per lungo tempo.

La cloroquina, dopo 1-2 mesi di terapia, avendo particolare affinità per la melanina, può accumularsi nell'epitelio corneale, causando nel 30-70% dei pazienti cheratopatia, e nella retina causando retinopatia pigmentosa e cecità.

L'amiodarone, causando lentamente deposizione di lipofuscine nei tessuti, può produrre nefropatia, alveolite polmonare, microdepositi corneali, danni epatici ed aumentare la sensibilità cutanea alla luce solare.

Altro esempio di reazione avversa ritardata è l'ipotiroidismo che insorge dopo anni di trattamento dell'ipertiroidismo con **iodio radioattivo**.

L'incidenza di adenocarcinoma vaginale è statisticamente aumentato nelle figlie di donne che hanno assunto **stilbestrolo** durante la gravidanza al fine di prevenire un aborto.

Farmacovigilanza

È un **riconoscimento soggettivo ed impreciso**, complicato dal fatto che talvolta è impossibile stabilire una connessione fra farmaco ed ADR. In uno studio condotto in Francia sono state valutate 75 ADR, coinvolgenti 120 farmaci, sia interpellando 59 medici che applicando il metodo standardizzato di valutazione della causalità. Solo nel 6% dei casi si è ottenuto un accordo completo fra medici e metodo standardizzato. I medici hanno valutato il 60% delle ADR come molto probabili o probabili ed il 32% come dubbie/possibili. Con il metodo standardizzato di causalità le stesse ADR sono state valutate dubbie/possibili nel 89% dei casi e probabili solo in 11 casi.

È una diagnosi eziologica che si basa sull'evidenza a favore o contro una relazione temporale fra farmaco ed insorgenza dell'evento indesiderato. Il criterio cronologico è di gran lunga quello più importante, quello più ovvio e quello meno opinabile per collegare l'evento al farmaco. Un evento avverso che insorga prima di iniziare un trattamento non può essere dovuto al trattamento. Al contrario, quando un evento compare dopo alcuni minuti o ore dalla somministrazione del farmaco, vi è una buona probabilità che esso sia imputabile al farmaco. Se l'intervallo è di alcuni giorni o settimane, la probabilità che il farmaco ne sia la causa dipenderà dall'evento. Il decorso della reazione avversa nel tempo è un altro elemento importante da tenere presente. Una reazione avversa che scompare mentre il trattamento è ancora in corso ha poche probabilità di essere causata dal farmaco. Le probabilità aumentano se l'interruzione della terapia fa scomparire l'evento o lo riduce. Una reazione che, dopo la sospensione del farmaco (**dechallenge**), ricompaia nello stesso identico modo alcuni giorni o settimane senza una nuova assunzione del farmaco ha poche probabilità che sia stata indotta dal farmaco. Al contrario una reazione, che, scomparsa dopo la sospensione del farmaco, ricompare ad una successiva nuova somministrazione dello stesso farmaco (**rechallenge**), ha una altissima probabilità di essere imputabile al farmaco.

Farmacovigilanza

Il “caso” Talidomide

- Fine 1957 Chemie Grunental commercializza il sedativo “Talidomide”
- Combinazione con: aspirina, fenacetina, chinino... per disturbi quali raffreddore, tosse, influenza, nervosismo, nevralgie, emicrania e asma.
- 1958 campagna pubblicitaria per “Contergan”: 50 inserzioni su riviste mediche, 200.000 lettere a medici, 50.000 “circolari terapeutiche” a medici e farmacisti. Commercializzata in 45 paesi sottolineando la totale atossicità.
- 1° agosto 1958 la Chemie Grunental invia a medici uno studio che descrive il Contergan come il miglior farmaco da somministrare a gestanti e madri che allattano (farmaco che non danneggia né madre né bambino)
- 18 novembre 1961 (Dusserdorf, congresso di pediatria): segnalazione di misteriosa esplosione di focomelia
- 16 dicembre 1961: The Lancet pubblica studio di Mc Bride che pone sospetto su Talidomide: Chemie Grunental ritira farmaco dal commercio.

Oggi Talidomide per mieloma multiplo

THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1·5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide ('Distaval') during pregnancy, as an anti-emetic or as a sedative, to be almost 20%.

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

Hurstville, New South Wales.

W. G. McBRIDE.

Fig. 2.2 *Riproduzione della lettera di W.G. McBride pubblicata su The Lancet del 16 dicembre 1961, nella quale il pediatra australiano avanzava per primo l'ipotesi di una correlazione fra talidomide e anomalie congenite.*

Alcuni esempi (2)

Tabella 9.2. *Farmaci associati a eventi avversi che hanno portato al ritiro dal mercato in almeno un paese*

Farmaco	Reazione avversa	Frequenza
Talidomide	Focomelia	1/4
Clozapina	Agranulocitosi	1/200
Terodilina	Torsioni di punta	1/1000
Fenformina	Acidosi lattica	1/1500
Nomifensina	Emolisi	1/3000
Temafloxacina	Emolisi	1/5000
Zimelidina	Sindrome di Guillain-Barré	1/6000
Fenilbutazone	Sindrome di Stevens-Johnson, discrasie ematiche	1/100 000
Dipirone	Agranulocitosi	1/1 000 000
Zomepirac	Shock anafilattico	1/1 000 000
Benoxaprofene	Tossicità epatica, fototossicità	?
Practololo	Fibrosi, tossicità oculare	?
Clioquinolo	NMOS (neuropatia mielo-ottica subacuta)	?

Farmacovigilanza

Alfaxolone/alfadolone (1972) - anestetico - **anafilassi** (1984)

Polidexide (1974) - cardiovascolare - **impurità** (1979)

Perexilina (1974) - cardiovascolare - **neuro/epatotossicità** (1985)

Nomifensina (1976) - SNC - **anemia emolitica** (1986)

Clomacron (1977) - SNC - **epatotossicità** (1982)

Triazolam (1978) - SNC - **reazioni psichiatriche** (1991)

Fenclofenac (1978) - muscolo-scheletrico - **sindrome di Leyell** (1984)

Feprazone (1978) - muscolo-scheletrico - **tox multisistemica** (1984)

Zomepirac (1980) - muscolo-scheletrico - **anafilassi** (1983)

Suprofene (1980) - muscolo-scheletrico - **nefrotossicità** (1986)

Benoxaprofene (1980) - muscolo-scheletrico - **tox muscolo-sistemica** (1982)

Zimeldina (1981) - SNC - **neurotossicità** (1983)

Brotizolam (1982) - SNC - **carcinogeno nel roditore** (1989)

Farmacovigilanza

Indoprofene (1982) - muscolo-scheletrico - **tox gastrointestinale** (1982)

Terodilina (1986) - urinario - **aritmie** (1991)

Metipranolo (1986) - occhio - **uveite** (1990)

Dilevalolo (1990) - cardiovascolare - **epatotossicità** (1990)

Remoxipride (1990) - SNC - **anemia aplastica** (1994)

Temafloxacina (1991) - antiinfettivi - **tox multisistemica** (1992)

Nebacumab (1991) - antiinfettivi - **mortalità** (1993)

Fosequinan (1992) - cardiovascolare - **mortalità** (1993)

Rhabdomyolysis and HMG-CoA Reductase Inhibitors

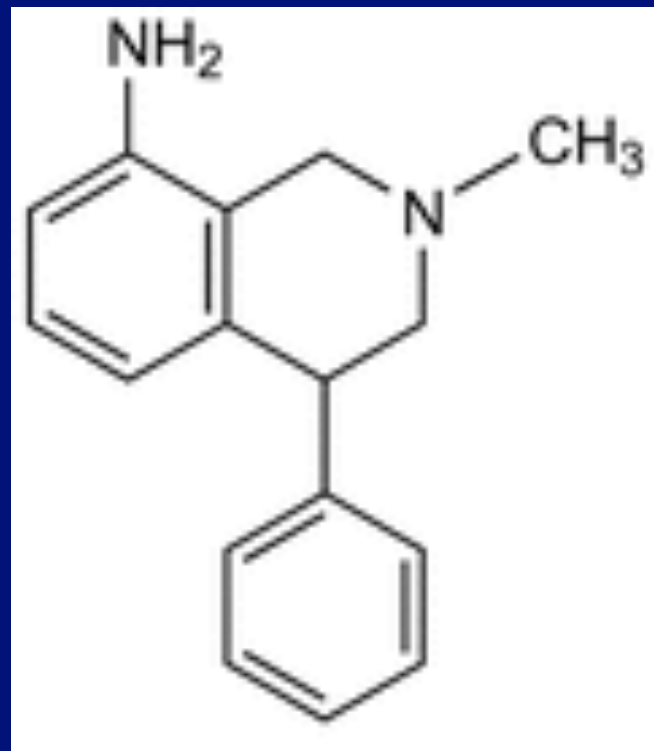
Mohamed A Omar, James P Wilson, and Tamara S Cox

The Role of Statins in Rhabdomyolysis

The mechanism by which statins cause myopathy and rhabdomyolysis is not precisely known. Two theories have been suggested. The first includes alteration in the stability of cell membrane permeability of the myocyte as a result of decreased cholesterol synthesis.²⁷ The second theory proposes decreases in mitochondrial concentrations of ubiquinone, a facilitator of electron transport, thus causing disturbances in cellular energy production and subsequent cell death.^{28,29}

Ann Pharmacother 2001;35:1096-107

Farmacovigilanza

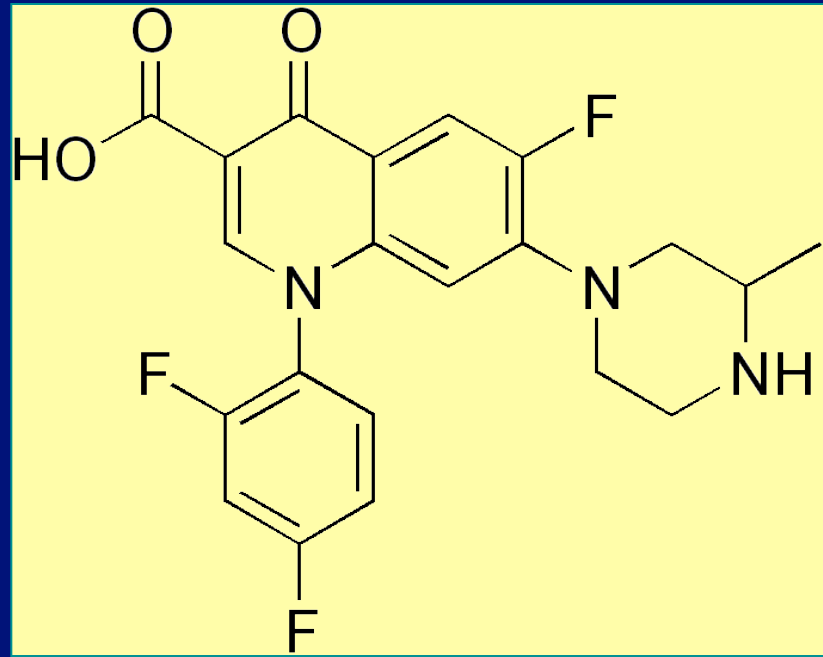


Nomifensina: un antidepressivo approvato per la commercializzazione dalla FDA nel 1985, 9 anni dopo l'introduzione in Germania e UK (1976) e dopo più di 10.000.000 pts.

Sul foglietto illustrativo:...."il farmaco può provocare reazioni di ipersensibilità reversibili quali febbre, epatopatie, eosinofilia e anemia emolitica (20 casi descritti e non-letali)".

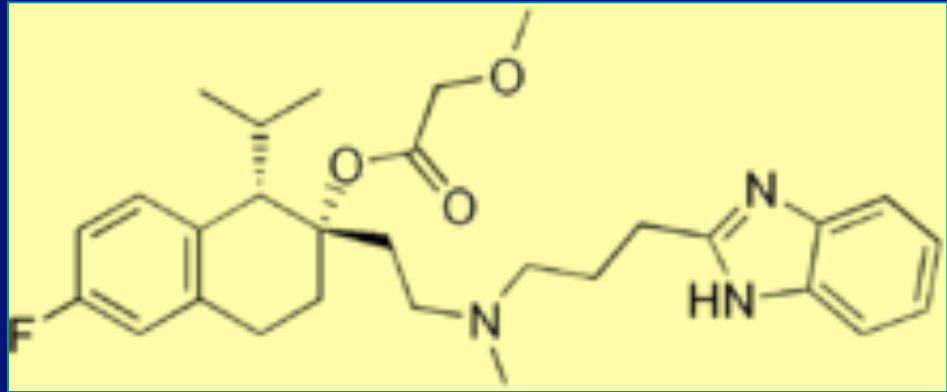
Nel 1985 si contano ripetuti casi mortali di anemia emolitica. Il 21 gennaio 1986 la casa produttrice ritira il farmaco dal mercato.

Farmacovigilanza



Temafloxacin: un antibiotico fluorochinolonico approvato per la commercializzazione dalla FDA nel gennaio 1992. In aprile arrivavano segnalazioni di anemia emolitica dopo assunzione del farmaco. In giugno i casi erano 100. La “sindrome temafloxacin” consisteva di urine scure associate a brividi e dolori ai fianchi e caduta dell’ emoglobina. 2/3 dei pts sviluppavano insufficienza renale e richiedevano emodialisi. 50% dei pts mostrava epatopatia e 33% dei pts coagulopatia. Alcuni già alla prima dose (avevano già assunto il farmaco in precedenza). A giugno 1992 (sei mesi dopo l’ immissione in commercio) la casa produttrice ritira il farmaco dal mercato.

Farmacovigilanza



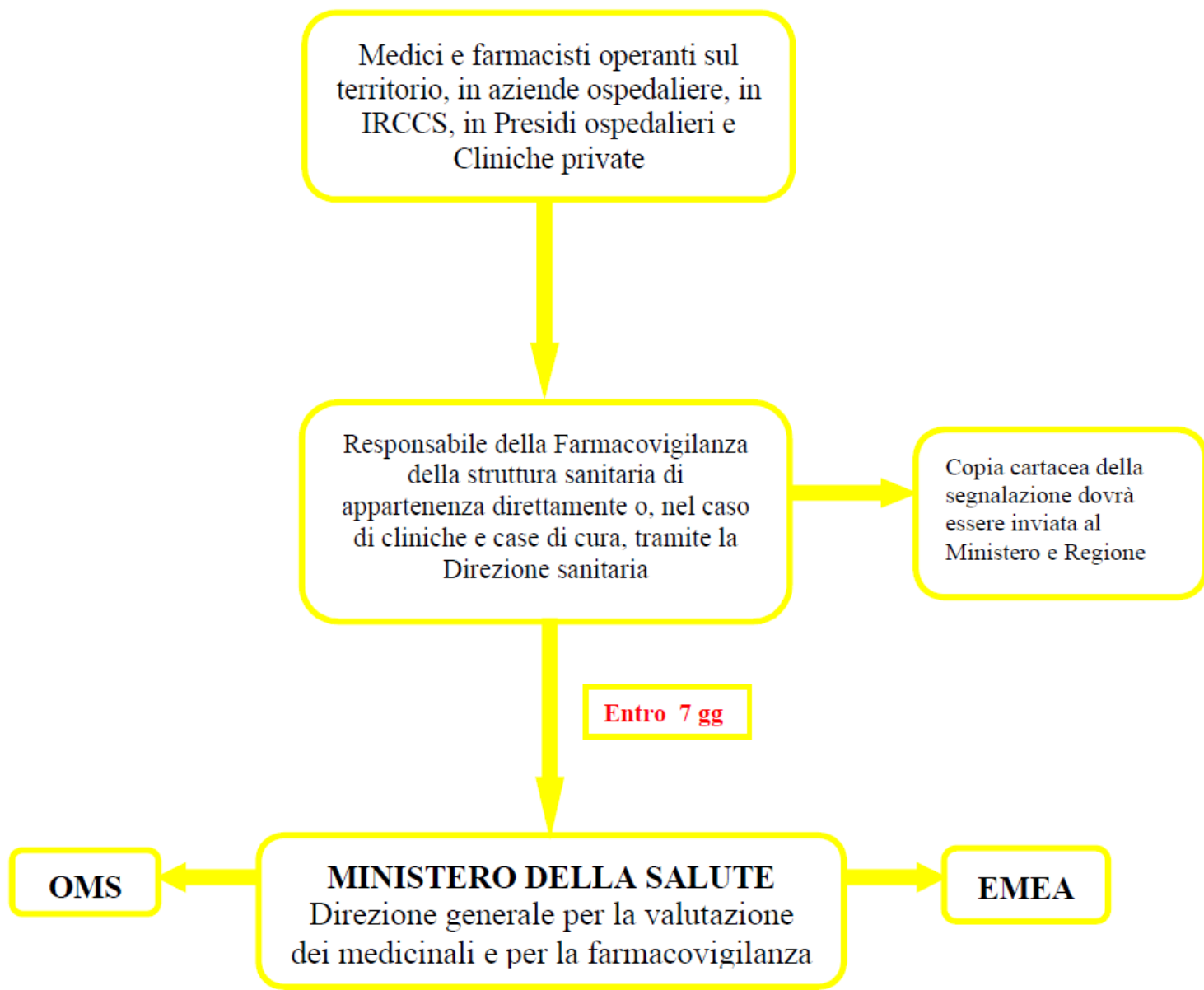
Mibefradil: un calcioantagonista capace di bloccare i canali a basso (T) e ad alto (L) voltaggio, approvato per la commercializzazione dalla FDA il 20 giugno 1997 in monosomministrazione giornaliera (50 mg) per il trattamento dell'ipertensione lieve/moderata e per l'angina pectoris stabile.

Entro dicembre vengono segnalati 20 casi di grave bradicardia (rallentamento o completa riduzione del nodo senoatriale) e 7 casi di rhabdomiolisi in pts in cui era associato a lovastatina (o simvastatina) o ciclosporina o tacrolimus (il mibefradil inibisce il metabolismo di questi farmaci).

L'8 giugno 1998, a meno di un anno dall'introduzione in commercio, la casa produttrice ritira il farmaco dal mercato per gravi interazioni con altri farmaci.

Farmacovigilanza

Flusso delle segnalazioni di sospette ADR



La legislazione italiana sulla farmacovigilanza (1)

Art. 132, D. L. 219/2006

- 2. I medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare tutte le sospette reazioni avverse gravi o inattese di cui vengano a conoscenza nell'ambito della propria attività. Vanno comunque segnalate tutte le sospette reazioni avverse osservate, gravi, non gravi, attese ed inattese da tutti i vaccini e da farmaci posti sotto monitoraggio intensivo ed inclusi in elenchi pubblicati periodicamente dal Ministero della salute.**
- 3. Il presente decreto non si applica alle segnalazioni di reazioni avverse verificatesi in corso di sperimentazione clinica.**

La legislazione italiana sulla farmacovigilanza (2)

Art. 4, D. L. 219/2006

- 4. I medici e gli altri operatori sanitari devono trasmettere le segnalazioni di sospette reazioni avverse, tramite l'apposita scheda, tempestivamente, al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza. I medici e gli altri operatori sanitari operanti in strutture sanitarie private devono trasmettere le segnalazioni di sospette reazioni avverse, tramite l'apposita scheda, tempestivamente, al Responsabile di farmacovigilanza della ASL competente per territorio, direttamente o, nel caso di cliniche o case di cura, tramite la Direzione sanitaria. I Responsabili di farmacovigilanza provvedono, previa verifica della completezza e della congruità dei dati, all'inserimento della segnalazione nella banca dati della rete di farmacovigilanza nazionale e alla verifica dell'effettivo inoltro del messaggio, relativo all'inserimento, alla regione ed alla azienda farmaceutica interessata.**

Farmacovigilanza

Modello unico per la segnalazione di ADR da farmaci e vaccini (D.M. 12/12/2003, G.U. 36 del 13/02/2004)

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)					
<i>(da compilarsi a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza)</i>					
1. INIZIALI DEL PAZIENTE	2. DATA DI NASCITA	3. SESSO	4. DATA INSCORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	6. CODICE SEGNALAZIONE
8. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI* <i>* se il segnalatore è un medico</i>				7. GRAVITA' DELLA REAZIONE: <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED. <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALE CONGENITE/DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> NON GRAVE	
9. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR: riportare risultati e data in cui gli accertamenti sono stati eseguiti				9. ESITO <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL ___/___/___ <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO IL ___/___/___ <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> cause sconosciute <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE	
10. AZIONI INTRAPRESE: specificare <i>In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19</i>					
INFORMAZIONI SUL FARMACO					
11. ESAMI/PROVE SOSPETTE DI AUTORE DELLA SOSPETTATA REAZIONE*					
A) _____		12. LOTTO _____		13. DOSAGGIO/DIE _____	
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____		15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
B) _____		12. LOTTO _____		13. DOSAGGIO/DIE _____	
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____		15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
C) _____		12. LOTTO _____		13. DOSAGGIO/DIE _____	
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____		15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo e l'ora della somministrazione					
16. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?		A: SI / NO		B: SI / NO	
17. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?		A: SI / NO		B: SI / NO	
18. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?		A: SI / NO		B: SI / NO	
19. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?		A: SI / NO		B: SI / NO	
20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO E' STATO USATO: A: B: C:					
21. FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO					
22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI, OMEOPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC. (specificare):					
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI PREDISPONENTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)					
INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE					
24. QUALIFICA DEL SEGNALATORE			25. DATI DEL SEGNALATORE		
<input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE		<input type="checkbox"/> PEDIATRA DI LIBERA SCELTA	NOME E COGNOME		
<input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO		<input type="checkbox"/> FARMACISTA	INDIRIZZO		
<input type="checkbox"/> SPECIALISTA		<input type="checkbox"/> ALTRO	TEL. E FAX		E-MAIL
26. DATA DI COMPILAZIONE			27. FIRMA DEL SEGNALATORE		
28. CODICE ASL			29. FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA		