



**CORSO SUPERIORE SIFO IN  
FARMACIA CLINICA  
Ed. 2015-2016 – II ANNO**

**Catania, 27 - 30 settembre 2016**

**ESPERIENZA DI UN PROGETTO DI  
FARMACOVIGILANZA "FORWARD"**

**Ester Garaffo**

Pharmacovigilance (PV) is defined as the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problem. WHO established its Programme for International Drug Monitoring in response to the thalidomide disaster detected in 1961. At the end of 2010, 134 countries were part of the WHO PV Programme. The aims of PV are to enhance patient care and patient safety in relation to the use of medicines; and to support public health programmes by providing reliable, balanced information for the effective assessment of the risk-benefit profile of medicines.



# UN TRAGICO ESEMPIO DI REAZIONE AVVERSA DA FARMACO

## 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 antiemetic 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.



Per poter fornire informazioni il più possibile accurate è necessario comprendere pienamente il profilo rischio/beneficio dei farmaci attraverso:

1. Individuazione tempestiva delle nuove ADR;
2. Migliorare le informazioni su sospette ADR già note;
3. Analizzare comparativamente il profilo di sicurezza di un farmaco rispetto ad altri farmaci;
4. Trasmettere tali informazioni per rendere più corretta e trasparente la pratica clinica.



# UN SEGNALE

È un'ipotesi  
(sospetto più o  
meno forte) di una  
possibile  
correlazione  
farmaco-evento  
avverso



Non stabilisce che  
tra il farmaco e  
l'evento ci sia una  
correlazione  
causale



Ma suggerisce che  
sono necessarie  
ulteriori indagini  
per chiarire  
l'associazione  
osservata

# PERCHE' SEGNALARE?



La segnalazione spontanea delle ADR permette di generare segnali di allarme



- Modifica del foglietto illustrativo – scheda tecnica
- Inserimento di avvertenze o controindicazioni
- Sospensione temporanea e/o ritiro dal commercio

# Il rapid alert system si attiva per:

- Aumento del numero di segnalazioni
- Reazioni attese, ma di maggior gravità, che identificano nuovi fattori di rischio
- Aumento di frequenza di reazioni gravi
- Risultati sfavorevoli di studi clinici
- Acquisizioni che mettono in discussione l'efficacia (peggioramento del rapporto beneficio/rischio)

# LO SCOPO DELLA FARMACOVIGILANZA NON E' RITIRARE I FARMACI DAL COMMERCIO MA...

- Nessun farmaco è intrinsecamente sicuro (a meno che non abbia alcun effetto)
- Ogni paziente è unico (il farmaco giusto per un paziente potrebbe essere una pessima scelta per un altro paziente)





- La farmacovigilanza comprende diverse attività finalizzate a valutare tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci;
- Obiettivo della farmacovigilanza è colmare le lacune della sperimentazione pre-marketing per ottenere una migliore definizione del profilo B/R dei farmaci.



# Fonti delle informazioni

Le informazioni sul profilo beneficio/rischio di un farmaco possono provenire da segnalazioni spontanee di una fonte esterna, per esempio un operatore sanitario o un paziente, tramite lettere, telefono, fax, e-mail, siti web, forum di consumatori, conversazioni con gli operatori sanitari o con i consumatori e le loro famiglie.



Possono essere ricavate da studi clinici, studi osservazionali, archivi, programmi di gestione della malattia e di sostegno al paziente, sondaggi tra pazienti o operatori sanitari, raccolta di informazioni sull'efficacia o sulla compliance del paziente, ricerche di mercato.

Possono inoltre provenire dalla letteratura, cioè da pubblicazioni e testi scientifici.

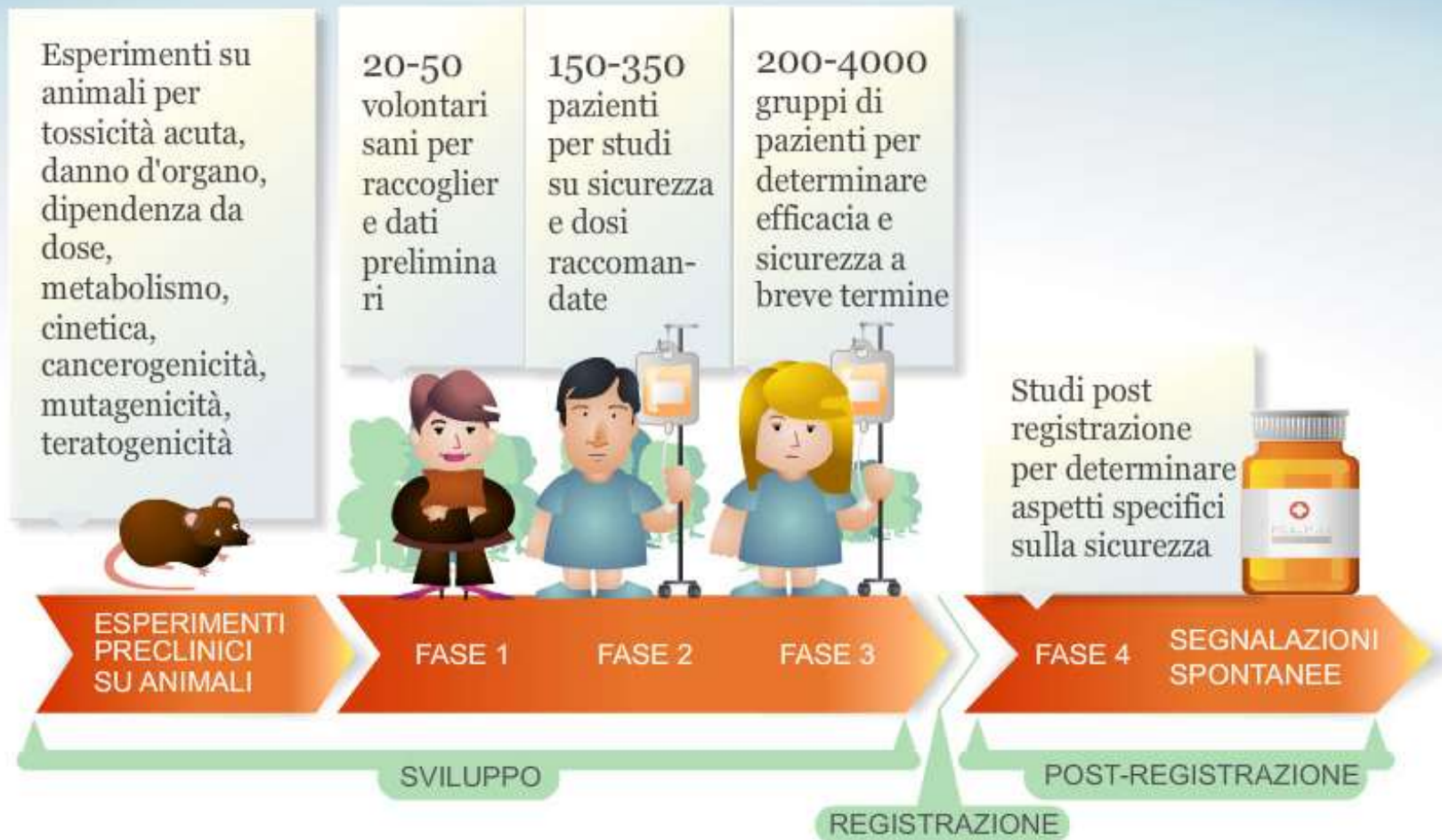
## Esempi di farmaci ritirati dal commercio per motivi di sicurezza

Principio attivo	Anno AIC <sup>1</sup>	Anno del ritiro	Motivo del ritiro	Anni sul mercato
Talidomide	1957	1961	Teratogenicità	5
Benoxaprofene	1980	1961	Epatotossicità	2
Suprofene	1980	1986	Nefrotossicità	6
Nomifensina	1976	1986	Anemia emolitica	10
Practololo	1970	1976	Sindrome oculomucocutanea	6
Triazolam	1979	1991	Depressione, amnesia	12
Temafloxacin	1992	1992	Tossicità epatica, anemia emolitica	4 mesi
Flosequin	1992	1993	Aumento mortalità	1
Fenfluramina	1973	1997	Valvulopatia cardiaca	25
Terfenadina	1985	1997	Aritmie ventricolari, interazioni	12
Mibefradil	1997	1998	Interazioni farmacologiche	1
Grepafloxacin	1997	1999	Prolungamento dell'intervallo QT	2
Astemizolo	1988	1999	Tossicità cardiovascolare	11
Cisapride	1993	2000	Aritmie	7
Fenilpropanolamina	1959	2000	Ictus emorragico	41
Troglitazone	1996	2000	Tossicità epatica	4
Rapacuronio Bromuro	1999	2001	Broncospasmo	2
Cerivastatina	1999	2001	Rabdomiolisi	2
Benzbromarone	1976	2003	Tossicità epatica	27
Rofecoxib	1999	2004	Tossicità cardiovascolare	5
Valdecoxib	2001	2005	Tossicità cardiovascolare, gravi reazioni cutanee	4
Parecoxib	2002	2005	Tossicità cardiovascolare, gravi reazioni cutanee	3
Veralipride	1979	2007	Disturbi extrapiramidali, disturbi psichiatrici	28

<sup>1</sup>: Autorizzazione all'immissione in commercio

Tratto da "Reazioni avverse a farmaci - Sospetto e diagnosi" - Caputi, De Ponti, Pagliaro - Raffaello Cortina Editore

# IL PROCESSO DI SVILUPPO DI UN FARMACO



Molte reazioni avverse,  
interazioni e fattori di rischio  
vengono alla luce  
solo negli anni successivi  
all'immissione in commercio



FASE 4

SEGNALAZIONI  
SPONTANEE

POST-REGISTRAZIONE

# LIMITAZIONI DEI TRIALS CLINICI



## ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

*ClinicalTrials.gov is a registry and results database of publicly and privately supported clinical studies of human participants conducted around the world. Learn more about clinical studies and about this site, including relevant history, policies, and laws*

[Find Studies](#) [About Clinical Studies](#) [Submit Studies](#) [Resources](#) [About This Site](#)

ClinicalTrials.gov currently lists 75,617 studies with locations in all 50 states and in 87 countries.

[Text Size](#)

### Search for Studies

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"

[Advanced Search](#) | [See Studies by Topic](#)

[See Studies on a Map](#)

### Search Help

- [How to search](#)
- [How to find results of studies](#)
- [How to read a study record](#)

### Locations of Recruiting Studies



- Non-U.S. Only (52%)
- U.S. Only (43%)
- Both U.S. and Non-U.S. (6%)

Total N = 33,923 studies  
Data as of September 29, 2014

- [See more trends, charts, and maps](#)

### Learn More

- [ClinicalTrials.gov Online Training](#)
- [Glossary of common site terms](#)

[For the Press](#)

[Using our RSS Feeds](#)

### For Patients & Families

- [How to find studies](#)
- [See studies by topic](#)
- [Learn about clinical studies](#)
- [Learn more...](#)

### For Researchers

- [How to submit studies](#)
- [Download content for analysis](#)
- [About the results database](#)
- [Learn more...](#)

### For Study Record Managers

- [Why register?](#)
- [How to register study records](#)
- [FDAAA 801 Requirements](#)
- [Learn more...](#)

# RIFERIMENTI NORMATIVI EUROPEI



- Regolamento 1235/2010/EU (02 luglio 2012)
- Direttiva 2010/84/EU (21 luglio 2012)
- Regolamento di esecuzione (UE) 520/2012 (10 luglio 2012)
- Direttiva 2012/26/UE (28 ottobre 2013)
- Regolamento (UE) n. 1027/2012 (5 giugno 2013)
- Regolamento di esecuzione (UE) n. 198/2013 (simbolo per i medicinali per uso umano sottoposti a monitoraggio addizionale) (entro dicembre 2013)
- Regolamento (UE) n. 658/2014 (sulle tariffe pagabili all'Agenzia europea per i medicinali per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza relative ai medicinali per uso umano)
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP).



# RIFERIMENTI NORMATIVI NAZIONALI



- DM 12/12/2003 – scheda di segnalazione di ADR per farmaci e vaccini
- Dlvo 219/2006 – codice comunitario concernente i medicinali per uso umano
- D.M. 30.04.2015 – farmacovigilanza, procedure operative e soluzioni tecniche

# Punti chiave della attuale normativa di farmacovigilanza



1. more pharmacovigilance;
2. more information technology
  - Eudravigilance: potenziamento, accessibilità, re-routing
  - Rete nazionale di FV (RNF): potenziamento, apertura ai MAHs
  - Semplificazione della segnalazione ADR: via web (progetto vigifarmaco)
3. more efficiency (simplification, coordination, differentiation)
4. more transparency
  - European and national medicines web-portal
5. more cooperation and participation of stakeholders
6. more Europe
  - maggiore coinvolgimento dei pazienti sia in termini di segnalazione spontanea che di partecipazione ad alcune procedure di FV (public hearings)
  - Maggiore centralizzazione delle principali attività di FV (PRAC, Eudravigilance)

# AMPLIAMENTO DELLA DEFINIZIONE DI ADR

*Guideline on good pharmacovigilance practices GVP VI.A.2.1*

Precedente  
definizione

- Reazione, nociva e non intenzionale, ad un medicinale impiegato alle dosi normalmente somministrate all'uomo a scopi profilattici, diagnostici o terapeutici o per ripristinarne, correggerne o modificarne le funzioni fisiologiche

Nuova  
definizione

- Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale: conformemente alle indicazioni contenute nell'AIC, agli usi **non** conformi alle indicazioni contenute nell'AIC (incluso il sovradosaggio, l'uso improprio, l'abuso del medicinale), agli errori terapeutici nonché associato all'esposizione per motivi professionali.

# Reazione avversa **grave**

Morte



Pericolo  
di vita

Ospedalizzazione  
o prolungamento

Disabilità/incapacità  
persistente  
o significativa

Anomalie  
congenite  
o difetti  
alla nascita



Evento clinicamente significativo che, a giudizio del medico, può richiedere un intervento medico o chirurgico per evitare il rischio di una o più delle complicanze sopra menzionate

# CHI PUO' SEGNALARE?

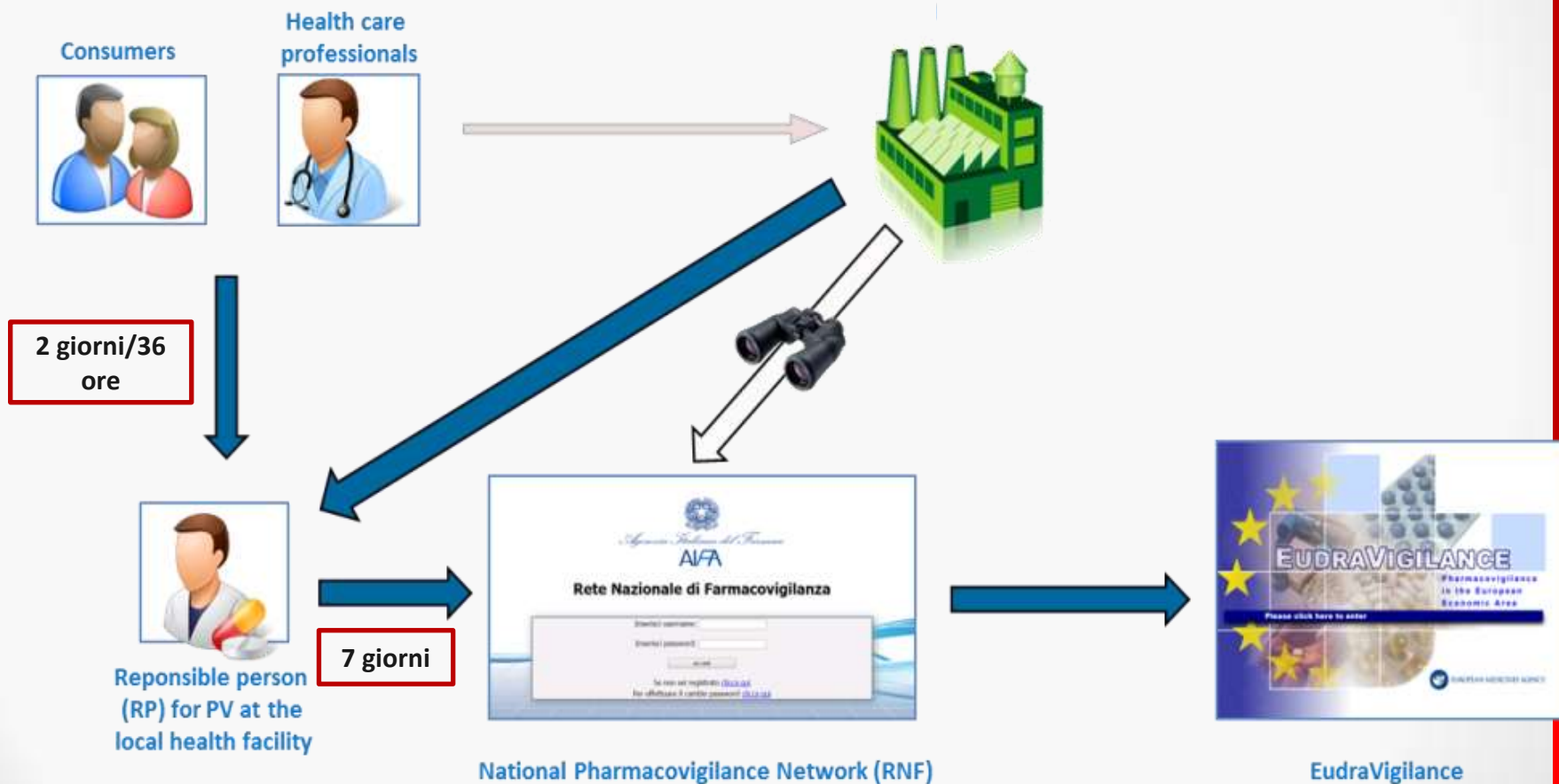
**Tutti gli operatori sanitari (medici, farmacisti, infermieri) e i cittadini**



**Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006**

# IL PROCESSO DELLA SEGNALAZIONE IN ITALIA

*decreto 30 aprile 2015 (GU n. 143 del 23/06/2015)*



# Tempistica ben precisa di segnalazione

Gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare tempestivamente le sospette reazioni avverse da medicinali di cui vengono a conoscenza nell'ambito della propria attività. E precisamente:

- **36 ore** per i farmaci di origine biologica
- **2 giorni** per tutti gli altri medicinali





- ✓ Tutte le seguenti segnalazioni di sospette reazioni avverse devono essere gestite tramite la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF):
  - Segnalazioni spontanee
  - Segnalazioni da studi osservazionali
  - Segnalazioni da registri
  - Segnalazioni da progetti di FV
  - Segnalazioni da uso compassionevole e usi speciali
- ✓ Nella RNF non devono essere inserite segnalazioni provenienti da sperimentazioni cliniche di tipo interventistico (sono gli studi in cui i trattamenti o altri interventi vengono assegnati ai partecipanti alla ricerca dallo sperimentatore, che poi valuta i risultati).





Le reazioni avverse di tutti i medicinali autorizzati in Europa vanno inviate a Eudravigilance, banca dati dell'EMA

- Reazioni gravi  
**entro 15 gg dalla segnalazione**
- Reazioni non gravi  
**entro 90 gg dalla segnalazione**



- EudraVigilance è una banca dati centrale creata dall'EMA nel dicembre 2001;
- Contiene le segnalazioni di sospette reazioni avverse individuali ai prodotti medicinali autorizzati e in sperimentazione nell'unione europea;
- Le segnalazioni provengono dalle Autorità Regolatorie dell'UE e delle aziende farmaceutiche (MAH-Marketing Authorization Holder) o Sponsor;
- La trasmissione elettronica delle ADR ad EV è obbligatoria dal novembre 2005.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

<http://www.ema.europa.eu/ema/>

**The European Medicines Agency (EMA) has seven scientific committees:**

- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
- Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)
- Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)
- Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)
- Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)
- Committee for Advanced Therapies (CAT)
- Paediatric Committee (PDCO)

Il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) è responsabile della valutazione di tutti gli aspetti della gestione dei rischi dei medicinali per uso umano. Questo comprende l'individuazione, la valutazione, la minimizzazione e la comunicazione relative al rischio di reazioni avverse, in riferimento all'effetto terapeutico dei medicinali per uso umano. Il PRAC è anche responsabile del disegno e della valutazione di studi di sicurezza post-autorizzativi e degli audit di farmacovigilanza. La responsabilità principale del PRAC è quella di preparare raccomandazioni su ogni questione inerente le attività di farmacovigilanza relative ai medicinali per uso umano e sui sistemi di gestione del rischio. Il PRAC generalmente fornisce queste raccomandazioni al Comitato per i Medicinali per uso Umano (CHMP)

LA SEGNALAZIONE VIA WEB E' GIA' IN FUNZIONE IN  
ALCUNI PAESI UE COME AD ESEMPIO:



INGHILTERRA



SPAGNA



OLANDA



CROAZIA

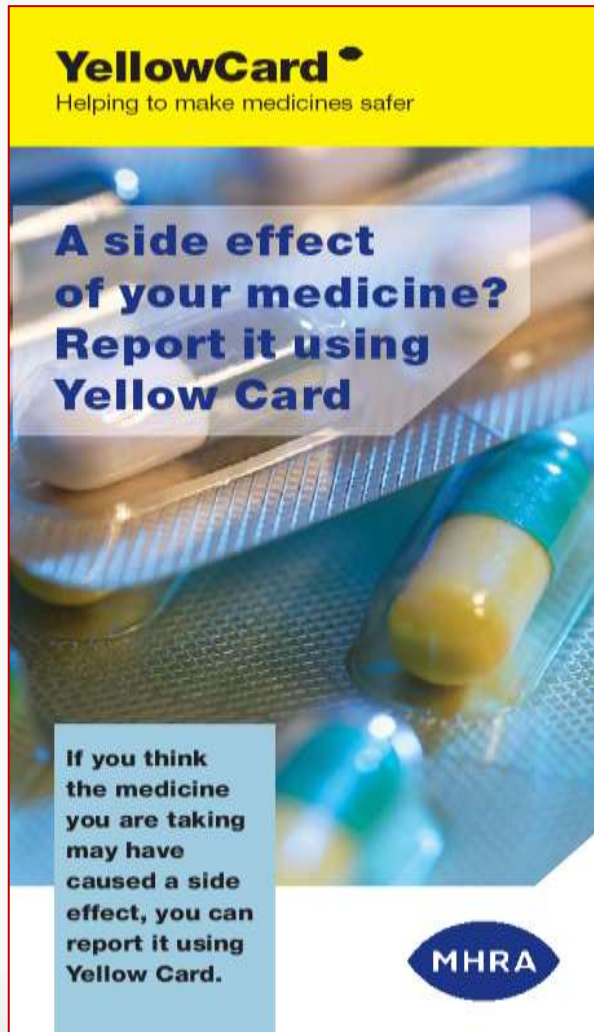


DANIMARCA

NEGLI STATI UNITI OLTRE IL 90% DELLE  
SEGNALAZIONI VIAGGIA IN FORMATO DIGITALE



# Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)



**YellowCard**  
Helping to make medicines safer

**A side effect  
of your medicine?  
Report it using  
Yellow Card**

If you think the medicine you are taking may have caused a side effect, you can report it using Yellow Card.

**MHRA**

The image shows a YellowCard leaflet with a background of medical supplies like a syringe and pills. The text is in blue and black on a white and yellow background.

**Patients can report  
suspected side effects:**

- online at [www.yellowcard.gov.uk](http://www.yellowcard.gov.uk)
- using the form inside this leaflet found in pharmacies
- by calling the Yellow Card hotline on **0808 100 3352**

Le segnalazioni possono essere messe online all'indirizzo [www.yellowcard.gov.uk](http://www.yellowcard.gov.uk), o fatte per telefono, o inviate per posta

# LA PIATTAFORMA VIGIFARMACO



- Vigifarmaco è un'applicazione dell'AIFA;
- Lo sviluppo è a cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto dove è operativa da febbraio 2014;
- Il sistema integra e non si sostituisce alla RNF agendo come piattaforma di transito verso la Rete per le segnalazioni compilate via web.

# VigiFarmaco consente:

- Ai segnalatori di compilare online ed inviare una scheda di segnalazione;
- Ai responsabili FV di validare, codificare e registrare la segnalazione (con le informazioni già strutturate nei vari campi) nella RNF;
- Ai responsabili FV di archiviare in formato digitale (PDF) le segnalazioni compilate su carta.

VigiFarmaco Accedi

---

## Quale modulo desideri ?



**Sono un operatore sanitario**

Sono un operatore sanitario (medico ospedaliero, medico specialista, medico di medicina generale, farmacista, infermiere, etc.) e voglio segnalare i disturbi che io o i miei pazienti abbiamo avuto in seguito all'assunzione di medicinali.

[Prosegui](#)



**Sono un cittadino**

Sono un cittadino e voglio segnalare i disturbi che io, i miei familiari o i miei conoscenti abbiamo avuto in seguito all'assunzione di medicinali.

[Prosegui](#)

### Lo sapevi che...

Puoi registrarti all'applicazione come operatore sanitario o come cittadino. Entrando in VigiFarmaco con le tue credenziali le segnalazioni saranno già precompilate con i tuoi dati ed eviterai di dover indicare il tuo ruolo (cittadino o operatore sanitario) in questa pagina.



Tutte le schede inserite in VigiFarmaco dovranno essere validate dal responsabile FV. Solo dopo tale validazione esse saranno registrate in RNF.

Ci saranno quindi 2 diversi codici di registrazione della scheda:

- 1 codice VigiFarmaco
- 1 codice RNF

Ai fini regolatori una scheda è acquisita solo una volta che è registrata nella RNF e quindi ha il codice RNF.





## I segnalatori

- ✓ Hanno moduli diversi per operatori sanitari e cittadini
- ✓ Possono segnalare con o senza registrazione. Se si registrano trovano i dati personali già compilati
- ✓ La segnalazione viene automaticamente inviata al Responsabile di Farmacovigilanza e al Centro regionale
- ✓ I segnalatori ricevono copia della segnalazione fatta via email
- ✓ Ricevono dal sistema la conferma della ricezione e l'avviso dell'avvenuto inserimento in RNF



# SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)

A cura dei medici e degli altri operatori sanitari. Inviare al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza (gli indirizzi dei responsabili possono essere recuperati nel sito dell'AIFA: [www.agenziafarmaco.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.it/it/responsabili))



<b>1. INIZIALI PAZIENTE</b> <i>Nome - Cognome</i>	<b>2. DATA di NASCITA o ETÀ</b>	<b>3. SESSO</b> M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	<b>4. DATA INSORGENZA REAZIONE</b>	<b>5. ORIGINE ETNICA</b>	<b>CODICE SEGNALAZIONE</b>
<b>1.a. PESO (kg)</b>	<b>1.b. ALTEZZA (cm)</b>	<b>1.c. DATA ULTIMA MESTRUAZIONE</b>	<b>1.d. GRAVIDANZA</b> <input type="checkbox"/> sconosciuta <input type="checkbox"/> 1° trimestre <input type="checkbox"/> 2° trimestre <input type="checkbox"/> 3° trimestre	<b>1.e. ALLATTAMENTO</b> <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
<b>6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI</b> (*se il segnalatore è un medico)					
<b>7. INDICARE SE LA REAZIONE OSSERVATA DERIVA DA:</b> <input type="checkbox"/> INTERAZIONE <input type="checkbox"/> ERRORE TERAPEUTICO <input type="checkbox"/> ABUSO <input type="checkbox"/> MISUSO <input type="checkbox"/> OFF LABEL <input type="checkbox"/> OVERDOSE			<b>8. GRAVITA' DELLA REAZIONE:</b> <b>GRAVE</b> <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE  <b>NON GRAVE</b>		
<i>riportare risultati e date in cui gli accertamenti</i>			<b>10. ESITO DATA:</b> <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO  <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"/> causa sconosciuta  <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE		
<i>In caso di sospensione compilare i campi da 17 a 20</i>					



# CLASSIFICAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE DA FARMACI

*Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. Textbook of adverse drug reactions. Oxford: Oxford University Press, 1977: 10.*

Tipo di reazione	caratteristiche	esempi
TIPO A (AUGMENTED)	Dose-dipendenti, riconducibili al meccanismo d'azione, comuni, prevedibili, bassa mortalità, generalmente scoperte prima della commercializzazione	Tosse da captopril (e da altri ACE inibitori) – cefalea da nitroderivati – diarrea da penicilline – costipazione da morfina
TIPO B (BIZARRE)	Dose-indipendenti, spesso di natura allergica, non comuni, imprevedibili, non riconducibili al meccanismo d'azione, generalmente scoperte dopo la commercializzazione	Rash cutaneo da penicillina – ipertermia maligna da alotano
TIPO C (CHRONIC O CONTINUOUS)	Dose e tempo-dipendenti, non comuni	Insufficienza renale da FANS
TIPO D (DELAYED)	Insorgenza tardiva, poco frequenti	Focomelia da talidomide
TIPO E (END)	Da sospensione della terapia	Sindrome di astinenza da oppioidi
TIPO F (FAILURE)	Da fallimento (inaspettato) della terapia, comuni, dose-dipendenti, spesso causate da interazioni tra farmaci	Insorgenza di una gravidanza in caso di assunzione concomitante di contraccettivi orali e iperico

# ATTRIBUZIONE DELLA RELAZIONE DI CAUSALITA'

- L'ipotesi della relazione tra un evento avverso e un farmaco genera un segnale d'allarme, che occorre indagare per stabilire se esiste una ragionevole possibilità che il farmaco abbia causato l'evento;
- L'ipotesi generata dalla segnalazione deve essere valutata e validata;
- Tale compito non spetta al segnalatore, ma ai centri di farmacovigilanza;
- Non esiste una linea guida ufficiale o un solo algoritmo per determinare questa ragionevole possibilità;
- L'algoritmo di Naranjo è quello che ha avuto la maggior diffusione, sebbene ne vengano utilizzati altri e talvolta più specifici per l'organo interessato dall'ADR.

ALGORITMO DI NARANJO		SI	NO	NON SO
1	Ci sono rapporti precedenti conclusivi su questa reazione?	+1	0	0
2	L'evento è comparso dopo la somministrazione del farmaco?	+2	-1	0
3	La reazione è migliorata alla sospensione del farmaco?	+1	0	0
4	La reazione è ricomparsa alla ri-somministrazione del farmaco?	+2	-1	0
5	Ci sono cause o spiegazioni alternative?	-1	+2	0
6	La reazione è ricomparsa dopo somministrazione di placebo?	-1	+1	0
7	Sono state rinvenute concentrazioni tossiche del farmaco nell'organismo?	+1	0	0
8	La gravità della reazione è stata di tipo dose-dipendente?	+1	0	0
9	Il paziente aveva già presentato la reazione ad un farmaco uguale o simile?	+1	0	0
10	L'evento avverso è stato confermato da elementi oggettivi?	+1	0	0
				<b>TOTALE</b>
<b>INTERPRETAZIONE: &lt;= 0 DUBBIA 1-4 POSSIBILE 5-8 PROBABILE &gt;= 9 CERTA</b>				

***A method for estimating the probability of adverse drug reactions.***

***Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. Clin Pharmacol Ther. 1981 Aug;30(2):239-45.***

# PROGETTO FORWARD

## Facilitation of Reporting in hospital WARD

- Aumentare numero e qualità delle ADR nella Regione Sicilia;
- Quantificare l'incidenza delle sospette ADR (causa di accesso al PS o insorte durante il ricovero ospedaliero);
- Individuare i farmaci maggiormente coinvolti;
- Rispondere a dubbi sui farmaci in uso relativamente a: indicazioni terapeutiche e modalità di prescrizione, effetti collaterali, controindicazioni, precauzioni d'impiego, interazioni con farmaci/cibo.

*“Il miglioramento delle conoscenze sui farmaci è il presupposto per un miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e per un attento monitoraggio delle ADR”*

- 6 Monitor Facilitatori
- Periodo di monitoraggio **01/01/2014 - 31/07/2016**
- Strutture Coinvolte:

### **ASP CATANIA**

UOC Medicina Interna – Ospedale “S.Marta” di Acireale

UOC Medicina Interna - Ospedale “S.Isidoro” di Giarre

UOC Medicina Interna – Ospedale “Gravina” di Caltagirone

### **AOU Policlinico “G.Martino” MESSINA**

UOS Dipartimentale di Farmacologia Clinica

UOC Medicina Interna

UOC Medicina delle Malattie Metaboliche



- È un progetto multicentrico;
- Per ogni reparto è stato previsto un monitor che ha effettuato un'analisi sistematica delle cartelle cliniche e supportato i medici nella identificazione e raccolta delle ADR, counseling farmacologico, monitoraggio della prescrizione in dimissione;
- Sono state valutate: numero di ADR, tasso di ADR per ricovero, media dei giorni di degenza in soggetti con ADR, tipologia di ADR e stratificato per principio attivo.



Marzo  
Numero 1

# Bollettino di Farmacovigilanza

2016

*A cura del progetto  
Forward  
Centro Regionale di  
Farmacovigilanza*

## Sommario

**Statine – più che semplice miopatia**

*Prescriber Update 2015; 36: 46-47*

**Monitorare la funzionalità renale nei pazienti anziani che assumono dabigatran**

*Prescriber Update 2015; 36: 55*

**Metformina – insufficienza renale e rischio di acidosi lattica**

*Prescriber Update 2015; 36: 56-57*

**Inibitori del SGLT2 e chetoacidosi diabetica**

*Prescriber Update 2015; 36: 57-58*

# Sindrome di Sweet da allopurinolo

## Drug information and pharmacotherapy

**Results** We included 73 patients, 84% males, median age 54 years (IQR 52–59) who had been diagnosed with HIV for 17 years (IQR 13–20). Median CD4 count 684 cells/mm<sup>3</sup> (IQR 469–882) and 93% with undetectable viral load. Adherence according to dispensing records was 93% (89–98) and by SMAQ, 67% were adherent. The most prescribed antiretrovirals were darunavir and tenofovir, 32% of patients had been prescribed an unconventional regimen and 29% PI/r monotherapy, median of three tablets/day (IQR 3–4) and 75% once daily. The domains of HRQL, physical (PHS) and mental (MHS) were significantly higher in: patients over 60 years, patients with more than 10 years of ART and with fewer than 3 tablets/day. Patients not on IP/r had higher scores on all dimensions of HRQL with significant differences in cognitive functioning ( $p = 0.015$ ). **Conclusion** Patients presented antiretroviral therapy in unconventional combinations, more than 90% adherence and undetectable viral load. Antiretroviral treatment strategy could improve the quality of life perceived by the patient.

### REFERENCE

<sup>1</sup> Wu AW, Rubin HR, Mathews WC, et al. A health status questionnaire using 30 items from the Medical Outcomes Study: Preliminary validation in persons with early HIV infection. *Medical Care* 1991;**29**(8):786–98

No conflict of interest.

### DI-033 DRUG-INDUCED SWEET'S SYNDROME (DISS): THE CASE OF ALLOPURINOL

<sup>1</sup>R Maci\*, <sup>1</sup>V Sina, <sup>1</sup>C Chiavenna, <sup>2</sup>F Garaffo, <sup>3</sup>G Polimmi, <sup>1</sup>V Agradi, <sup>1</sup>A. U. O. Policlinico G. Martino, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Messina, Italy; <sup>2</sup>Hospital S. Marta E.S. Venera, ASP CT, Internal Medicine, Messina, Italy; <sup>3</sup>Sicilian Regional Centre of Pharmacovigilance, Clinical Pharmacology Unit – A. U. O. Policlinico "G. Martino", Messina, Italy

10.1136/ehjpharm-2015-000639.221

**Background** Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis) is an uncommon, severe cutaneous condition. It may be induced by several drugs but it has not been previously associated with allopurinol treatment.

**Purpose** To describe a case of Sweet's syndrome in a patient treated with allopurinol.

**Material and methods** The case was identified within an active pharmacovigilance project.

PubMed and Micromedex databases were used to carry out a literature search. Diagnostic criteria for DISS reported in the literature were evaluated.

The Naranjo algorithm was used to evaluate the likelihood of causality between the DISS and allopurinol.

**Results** An 87-year-old woman with type 2 diabetes mellitus, obesity, arterial hypertension, osteoporosis and arthritis was prescribed allopurinol for hyperuricaemia. Eight days later she developed fever, painful oedema in the hands and lower limbs with non-pruritic erythematous plaques topped by pus-filled skin blisters, right eye conjunctivitis and joint pain. Two days later the patient discontinued the drug and went to the hospital. Blood tests showed neutrophilic leucocytosis ( $20.58 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), inflammatory state and altered liver function. Treatment with three different antibiotics was not effective; culture of pus samples was negative for bacterial, fungal, and mycobacterial organisms.

The levels of the main tumour markers were within the normal ranges. Splenomegaly was observed. The patient showed a rapid clinical improvement of symptoms after the administration of intravenous corticosteroids.

**Conclusion** The following observed symptoms are consistent with a diagnosis of Sweet's syndrome: 1) painful erythematous plaques or nodules of sudden onset, 2) pyrexia, 3) temporal relation between the drug ingestion and clinical presentation 4) rapid response to systemic corticosteroid therapy.

The Naranjo algorithm indicated the association as probable.

Because the symptoms of Sweet's syndrome resemble an infectious process, the correct diagnosis may be delayed and an inappropriate treatment regimen with antibiotics may often precede glucocorticoid therapy.

### REFERENCE

<sup>1</sup> Thompson DF, Montarella KE. Drug-induced Sweet's syndrome. *Ann Pharmacother* 2007;**41**:802–11

No conflict of interest.

### DI-034 ELTROMBOPAG AS AN ALTERNATIVE FOR REFRACTORY APLASTIC ANAEMIA

<sup>1</sup>C Bonilla Galán\*, <sup>1</sup>D Briegas Morera, <sup>2</sup>J Groiss Buiza, <sup>1</sup>LM Bravo García-Cuevas, <sup>1</sup>C Meneses Mangas, <sup>1</sup>L Romero Soria, <sup>1</sup>S Martín Clavo, <sup>1</sup>R Medina Comas, <sup>1</sup>JF Rangel Mayoral, <sup>1</sup>J Liso Rubio, <sup>1</sup>Hospital Infanta Cristina, Hospital Pharmacy, Badajoz, Spain; <sup>2</sup>Hospital Infanta Cristina, Hematology Service, Badajoz, Spain

10.1136/ehjpharm-2015-000639.222

**Background** Aplastic anaemia comes from a bone marrow failure which affects all blood lineages. Treatment is based on immunosuppression or allogeneic transplant, but some patients are refractory to these options. Eltrombopag, a thrombopoietin receptor agonist administered orally, promotes megakaryopoiesis and platelet release.

**Purpose** To assess eltrombopag effectiveness as off-label treatment for immunosuppression-refractory aplastic anaemia.

**Material and methods** A 10-month (1/12/2013–30/09/2014) retrospective study was carried out including immunosuppression-refractory aplastic anaemia patients who weren't allotransplantation candidates. After approval by the Regional Committee for drug use under Special Circumstances, each patient received different eltrombopag doses. In order to assess the effect, data were gathered from platelet count at baseline and subsequently, considering the response positive when the platelet count increased enough to avoid transfusion. Clinical data were obtained from the patient's history and from Outpatient records.

**Results** We recovered data from two patients (male, aged 26 and 34) diagnosed with aplastic anaemia refractory to anti-thymocyte globulin, ciclosporin and high-dose steroids. Neither of them were candidates for allotransplantation. Initial dose was 50 mg/day, causing a platelet count increase of 7 and 272 mill/mm<sup>3</sup> after three weeks. Then, doses were modified according to current response to an average of 6.25 mg/day, reaching counts of 5–125 mill/mm<sup>3</sup> (average 44.33 mill/mm<sup>3</sup>) in one patient and 1–553 mill/m<sup>3</sup> (average 139.76 mill/mm<sup>3</sup>) in the other. The average treatment length was 6.75 months. Those results are similar, even better, to the ones shown in a phase-II study (Olnes *et al*, 2012) involving 25 patients with the same diagnosis and dose (response in 44%, average increase 44.0 mill/mm<sup>3</sup>, nine of them transfusion independent).

**Conclusion** Both patients reached platelet counts higher than 100 mill/mm<sup>3</sup>, avoiding transfusions and their associated risks, with an improvement in their quality of life. Because of the unavailability of other treatments for this kind of patients, the off-label use of eltrombopag is a promising alternative when there's little chance of cure.



## Allopurinol-induced Sweet's syndrome

G Polimeni,<sup>1</sup> R Cardillo,<sup>2</sup> E Garaffo,<sup>2</sup> C Giardina,<sup>3</sup> R Macri,<sup>3</sup>  
V Sirna,<sup>3</sup> C Guarneri<sup>4</sup> and V Arcoraci<sup>3</sup>

International Journal of  
Immunopathology and Pharmacology  
1-4  
© The Author(s) 2015  
Reprints and permissions:  
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/0394632015599705  
iji.sagepub.com  
SAGE



### Abstract

Sweet's syndrome, or acute febrile neutrophilic dermatosis, is an uncommon severe cutaneous condition, not previously associated with allopurinol therapy. We describe the case of an 87-year-old woman with hyperuricemia who developed classic Sweet's syndrome manifestations 8 days after being treated with allopurinol. Patient's symptoms included fever, painful edema in the hands and lower limbs with non-pruritic erythematous plaques topped by pus-filled skin blisters, right eye conjunctivitis, splenomegaly and joint pain. At the emergency department, blood tests showed neutrophilic leukocytosis, inflammatory state and altered liver function. During hospitalization, she received unsuccessful treatments with two different antibiotics (namely ceftriaxone and levofloxacin), while treatment with intravenous methylprednisolone produced a rapid clinical remission of symptoms, cutaneous lesion pain improvement, normalization of her body temperature and her blood values returned to normal. Use of the Naranjo adverse drug reaction probability scale indicated a probable relationship between the patient's development of Sweet's syndrome and allopurinol therapy. Because the signs and symptoms of Sweet's syndrome resemble an infectious process, the correct diagnosis may be delayed and inappropriate treatment regimen with antibiotics may often precede glucocorticoid therapy.

### Keywords

acute febrile neutrophilic dermatosis, adverse drug reactions, allopurinol, cutaneous manifestation, drug-induced Sweet's syndrome

Received 9 January 2015; accepted 9 July 2015

### Introduction

Sweet's syndrome, or acute febrile neutrophilic dermatosis, is an uncommon, severe cutaneous condition, characterized by the abrupt development of painful, tender, erythematous plaques, fever greater than 38°C, and a nodular perivascular neutrophilic dermal infiltrate without evidence of vasculitis on histologic examination.<sup>1-3</sup> Extracutaneous manifestations of Sweet's syndrome commonly include joint or ocular disorders (i.e. arthralgia, conjunctivitis, scleritis, and iritis), but may also involve lymph nodes, spleen, bones, liver, or lung.<sup>4</sup>

It commonly develops in association with other systemic disorders or identifiable triggers, including underlying malignancies, autoimmune disorders, pregnancy, antecedent vaccination, inflammatory bowel disease, or infections.<sup>4,5</sup>

Sweet's syndrome in the course of drug administration remains a rare phenomenon, although a wide variety of molecules have been cited in literature as possible causative agents.

<sup>1</sup>Sicilian Regional Centre of Pharmacovigilance, Clinical Pharmacology Unit – AOU Policlinico “G. Martino”, Messina, Italy

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Hospital S. Marta e S. Venera - ASP CT, Catania, Italy

<sup>3</sup>Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Messina, Italy

<sup>4</sup>Department of Clinical Experimental Medicine, Unit of Dermatology, University of Messina, Italy

### Corresponding author:

Vincenzo Arcoraci, Department of Clinical and Experimental Medicine, Pharmacology Unit, University of Messina, Via C. Valeria 98125 Messina, Italy.  
Email: Vincenzo.Arcoraci@unime.it

# Sindrome di Lyell da allopurinolo

## 624 - SINDROME DI LYELL ASSOCIATA ALL'UTILIZZO DI ALLOPURINOLO

Data sottomissione:04/07/2016 23:49

### Categoria:

Farmacovigilanza

### Introduzione:

La sindrome di Lyell, o necrolisi tossica epidermica (NET), è un disordine potenzialmente letale, espressione di reazione cutanea avversa a farmaco. Gravata da un'incidenza di circa 0,4-1,2 casi per milione di persone/anno e tassi di mortalità pari al 25%-35%, si caratterizza per eritema, bolle ed, ampie aree di distacco dermo-epidermico, con coinvolgimento delle mucose. Sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e NET, sono manifestazioni di differente severità dello stesso processo patologico. Secondo la classificazione di Bastuji-Garin l'interessamento di più del 30% della superficie cutanea totale identifica la NET, mentre, se inferiore al 10%, depono per SJS. Il meccanismo patogenetico viene dai più ascritto ad una reazione immunologica cellulo-mediata. Si riporta un caso di NET da allopurinolo, riscontrato nell'ambito del progetto di Farmacovigilanza attiva "FORWARD".

### Materiali e Metodi:

Per la valutazione del caso sono state utilizzate le banche dati PubMed, Micromedex e RNF. L'algoritmo di Naranjo e di ALDEN sono stati utilizzati per valutare il nesso di causalità e la scala di SCORTEN per definire il rischio di morte NET-correlato.

### Risultati:

Donna di 74 anni, affetta da ipercolesterolemia ed ipertensione arteriosa, trattata con valsartan/idroclorotiazide 320/12,5mg/die. Un mese prima del ricovero iniziava allopurinolo 300 mg/die per iperuricemia e da 2 settimane etoricoxib 60mg/die per flogosi al piede. All'esame obiettivo, la paziente presentava manifestazioni eritemato-bollose a carico di tronco, viso ed arti, coinvolgimento delle mucose e congiuntivite. Seguiva epidermolisi con ampie aree di scollamento degli ambiti interessati. Le indagini ematocchimiche rilevavano: Urea 28mg/dL, Glicemia 150mg/dL, Creatinina 0,48mg/dL, PCR 51,6mg/L, PA 120/70, Fc 74/min Nikolsky positivo, markers neoplastici negativi. Il trattamento si è basato sull'immediata sospensione del farmaco sospetto, somministrazione di steroidi e ciclofosfamide, mantenimento dell'omeostasi idroelettrolitica, cure oftalmologiche, supporto nutrizionale parenterale e trattamento delle infezioni secondarie con progressivo miglioramento dei sintomi e segni cutanei e sistemici associati.

### Conclusioni:

L'algoritmo di Naranjo ed ALDEN hanno indicato un'associazione "probabile" tra reazione ed esposizione al farmaco, con indice di SCORTEN pari a 3(35%). Nella RNF in Sicilia sono stati segnalati 12 casi di NET (2 da allopurinolo) e 35 casi di SJS (4 da allopurinolo). Diversi farmaci sono stati identificati come probabili trigger di NET. Allopurinolo, anticonvulsivanti, oxicam e antibiotici risultano i farmaci principalmente imputati. L'età del paziente (>70anni) e la superficie corporea coinvolta (>20%) sono associati significativamente ad un maggiore tasso di mortalità. Risulta necessario un costante monitoraggio per identificare tempestivamente possibili rischi di reazioni avverse gravi come la NET nella popolazione anziana.

### Bibliografia:

### Lista autori

#### Coautore (Presentatore) : Giardina Claudia

Istituzione: AOU Policlinico "G.Martino" - Messina  
Dipartimento: Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Ruolo: Farmacista  
Email: cgiardina@unime.it

#### Autore : Garaffo Ester

Istituzione: P.O. Santa Marta e Santa Venera - ASP CT  
Dipartimento: U.O.C. Medicina Interna

- I progetti di farmacovigilanza attiva in ospedale, con la presenza del farmacista, permettono di migliorare il numero e la qualità delle segnalazioni di ADR e di implementare le informazioni sul profilo di sicurezza dei farmaci. La revisione sistematica delle cartelle cliniche permette di valutare la reale incidenza delle ADR
- La **sottosegnalazione** delle ADR da parte dei medici è un problema ben conosciuto
- La **sottovalutazione** delle ADR è molto frequente anche perché alcuni farmaci hanno delle tossicità prevedibili e legate al meccanismo d'azione e compaiono in una percentuale così elevata di pazienti da essere ormai considerato di «routine»
- Questo vale anche per quei farmaci in commercio da molto tempo e di cui si ritengono note le caratteristiche di efficacia e sicurezza
- È importante un continuo controllo delle sospette ADR indipendentemente dalla loro gravità, in modo da garantire un costante monitoraggio sulla sicurezza delle terapie farmacologiche.

## Perché i medici non segnalano le ADR

<b>Complacency</b>	L'erronea convinzione che vengono commercializzati soltanto farmaci sicuri
<b>Fear</b>	Timore di essere coinvolti in cause legali
<b>Guilt</b>	Senso di colpa per aver causato danni al paziente a causa del trattamento prescritto
<b>Ambition</b>	Desiderio di raccogliere e pubblicare una casistica personale
<b>Ignorance</b>	Ignoranza delle procedure per la segnalazione
<b>Diffidence</b>	Timore di segnalare sulla base di sospetti che potrebbero rivelarsi infondati
<b>Lethargy</b>	Tendenza a ritardare la segnalazione, disinteresse, mancanza di tempo, indisponibilità del modulo di segnalazione, ecc.

Inman WH. Attitudes to adverse drug reaction reporting. Br J Clin Pharmacol. 1996 May;41(5):434-5.

# Commission of the European Communities

## Working Document 10/12/2008



Gli effetti indesiderati costituiscono nell'UE un onere rilevante per la sanità pubblica. Si stima che:

- il 5% di tutti gli accessi in ospedale sono dovuti ad ADRs;
- il 5% di tutti i pazienti ricoverati in ospedale presenta un ADR;
- le ADRs sono al quinto posto tra le cause di morte in ospedale;
- nell'UE sono state stimate circa 197.000 morti per anno per ADRs;
- il costo sociale complessivo nell'UE è di 79 miliardi di euro all'anno.

# http://www.adrreports.eu/



Banca dati europea delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci

[Contatti](#) | [Domande frequenti](#) | [Glossario](#)

italiano (it) ▼

[Home](#) | [A proposito della banca dati](#) | [Capire le segnalazioni](#) | [Ricerca](#) | [Sicurezza dei medicinali](#)

## Accesso online alle segnalazioni di sospetti effetti indesiderati



In questo sito web sono reperibili informazioni su **sospetti effetti indesiderati** (noti anche come sospette reazioni avverse) ai farmaci per medicinali autorizzati nello Spazio economico europeo (SEE).

Le informazioni sono presentate sotto forma di un **rapporto online**. Al momento le informazioni pubblicate riguardano solo i medicinali approvati attraverso la **procedura di autorizzazione centralizzata**.



Cerca una segnalazione

Cerca qui per i rapporti di sospette reazioni avverse

### Naujienos

31/05/2012 European Medicines Agency boosts EU transparency with

### Indice



Le informazioni contenute in questo sito riguardano i **sospetti effetti indesiderati**, cioè' eventi medici osservati in seguito all'uso di un medicinale, che tuttavia **non sono necessariamente**





U.S. Food and Drug Administration  
Protecting and Promoting *Your Health*

- Home
- Food
- Drugs
- Medical Devices
- Radiation-Emitting Products
- Vaccines, Blood & Biologics
- Animal & Veterinary
- Cosmetics
- Tobacco Products

## Safety

Home > Safety > MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program

### MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program

Subscribe to MedWatch Safety Alerts

Safety Information

Reporting Serious Problems to FDA

#### Resources for You

- 2016 Safety Alerts for Human Medical Products
- Contact Information For Voluntary Adverse Event Reporting
- MedWatchLearn - Teaching students health

# MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program

f SHARE t TWEET in LINKEDIN p PIN IT e EMAIL p PRINT

Search the MedWatch Section



Your FDA gateway for clinically important safety information and reporting serious problems with human medical products.

Report a Problem

Safety Information

Stay Informed

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/>

# GUIDELINES ON GOOD PHARMACOVIGILANCE PRACTICES (GVP)

EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Home Find medicines **Regulatory** Special topics Document search News & events Partners & networks About us Quick links

Human medicines  
Pre-authorisation  
Post-approval  
Post-authorisation  
Product information  
Scientific advice and protocol assistance  
Scientific guidelines  
Innovation Task Force  
Regulatory and procedural guidance  
SME office  
Paediatric medicine  
Orphan designation  
Herbal products  
Mutual procedures  
Article 50 applications  
Compassionate use

Pharmacovigilance  
2010 pharmacovigilance legislation  
Electronic submissions

Good pharmacovigilance practices

Good pharmacovigilance practices (GVP) are a set of measures drawn up to facilitate the performance of pharmacovigilance in the European Union (EU). GVP apply to marketing-authorisation holders, the European Medicines Agency and medicines regulatory authorities in EU Member States. They cover medicines authorised centrally via the Agency as well as medicines authorised at national level.

**Guideline on GVP**

The **guideline on GVP** is divided into chapters that fall into two categories:

- modules covering major pharmacovigilance processes;
- product- or population-specific considerations.

Each chapter is developed by a team consisting of experts from the European Medicines Agency and from EU Member States.

The guideline on GVP is a key deliverable of the 2010 pharmacovigilance legislation.

**Modules covering major pharmacovigilance processes**

**GVP modules I to XVI** cover major pharmacovigilance processes.

Most modules are available in their final versions. The full set of modules is scheduled to be available during 2013.

The remaining modules below are under development and are scheduled for release for an eight-week public consultation as indicated below:

Module number	Module title	Date of release for public consultation
IX	Public participation in pharmacovigilance	Third quarter 2013
X	Continuous pharmacovigilance	

Internet | Protected Mode: Off



*WHO Pharmaceuticals*  
**NEWSLETTER**

Prepared in collaboration with the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala Sweden

Tutte le informazioni sulla sicurezza e l'efficacia dei farmaci sono raccolte nella newsletter dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/>