

FARMACOVIGILANZA *news* 10/11



Editoriale

Negli ultimi anni la Farmacovigilanza ha compiuto grandi progressi, da attribuire certamente all'evoluzione scientifica e al consolidamento di varie esperienze a livello nazionale ed internazionale, ma soprattutto al crescente bisogno di conoscere in maniera approfondita il profilo di sicurezza dei farmaci.

Tale conoscenza è possibile solo dopo la commercializzazione del farmaco, e va considerato come una sorta di "work in progress" che in realtà non è mai del tutto esaurito. Esempi, in tal senso, possono essere ritrovati in alcuni recenti casi che hanno visto coinvolti farmaci largamente utilizzati da tempo, come la nimesulide, l'eritropoietina o i coxib.

In questo contesto la Farmacovigilanza svolge un importante ruolo, poiché consente una accurata valutazione dei benefici e dei rischi dei farmaci nelle reali condizioni di impiego, che per ovvie ragioni non sono evidenziabili durante la sperimentazione clinica.

L'analisi dell'esperienza post marketing rappresenta uno strumento importante per capire se la valutazione di sicurezza del prodotto è rimasta invariata o se sono intervenuti dei cambiamenti. In sostanza, a parità di indicazioni, di dosaggi o più in generale di condizioni di impiego, non è la sicurezza del farmaco che muta, ma piuttosto il grado di conoscenza che di esso si ha.

Il continuo progresso delle discipline mediche, che spinge in avanti i confini della ricerca farmacologica con la ricerca e la scoperta di farmaci sempre più innovativi e potenti, rende critico il ruolo della farmacovigilanza soprattutto nei primi anni di vita dei nuovi prodotti.

Questo numero della Newsletter è dedicato alla presentazione dell'ultimo aggiornamento dell'elenco dei medicinali sottoposti a monitoraggio intensivo, che comprende tutti i principi attivi e le corrispondenti specialità medicinali di recente commercializzazione, per i quali è estremamente importante la raccolta e la valutazione di tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi e non gravi, attese e inattese.

segue in ultima pagina

In questo numero:

2 Segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo

4 Reazioni avverse e controindicazioni dei nuovi farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo

7 Sperimentazione clinica, la prima forma di monitoraggio attivo dei farmaci

Segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo

Ad un anno dalla pubblicazione del primo elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo, avvenuta nel novembre 2003*, è stata effettuata un'analisi delle segnalazioni di reazioni avverse (ADR) relative ai principi attivi inclusi in elenco e registrate nella Rete di Farmacovigilanza. Ai fini dell'analisi e soprattutto al fine di stimare il tasso di segnalazione in base al numero di confezioni vendute, sono state considerate le segnalazioni di reazioni avverse insorte nel 2004. Complessivamente, per questi farmaci, sono pervenute 582 segnalazioni, vale a dire il 9,7% dei casi segnalati nello stesso periodo di tempo.

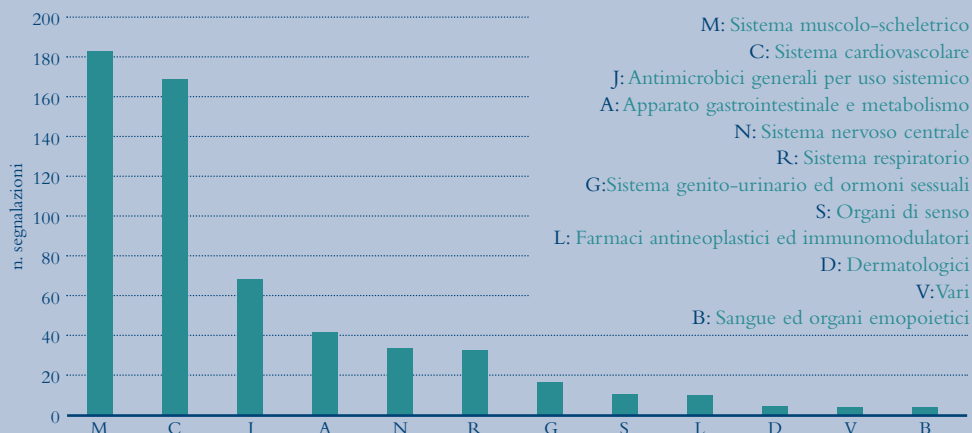
In relazione alla gravità, il 64% delle 582 segnalazioni non sono state gravi, nel 22,50% è stato riportato uno dei criteri di gravità e solo nel 13,40% dei casi la gravità non è stata definita.

Il grafico 1 riporta la distribuzione delle segnalazioni per classe ATC dei farmaci oggetto delle segnalazioni.

Dalla figura 1 si può notare che le reazioni avverse osservate non riguardano una classe sistemica organica in particolare.

Oltre il 31,6% delle segnalazioni ha coinvolto i farmaci per il sistema muscolo-scheletrico ed in particolare quattro molecole: l'etoricoxib con il 75% delle segnalazioni, l'aceclofenac (8,7%), l'acido zolendronico (9,8%), il neridronato sodico (6,9%).

FIGURA 1. DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI PER CLASSE ATC



Tra i cardiovascolari, sono state segnalate essenzialmente 2 molecole: la rosuvastatina, pari al 60% delle segnalazioni, e l'atorvastatina (37%). Nel caso di quest'ultimo principio attivo va precisato che il monitoraggio intensivo era previsto per le confezioni da 40 mg. Solo in quattro segnalazioni è stato fatto specifico riferimento a questa confezione e pertanto le reazioni a questa molecola non saranno di seguito descritte.

Tra gli antimicrobici per uso sistemico spicca il **linezolid**, seguito da **voriconazolo** e **telitromicina**.

Nelle altre classi ATC non si notano elementi di particolare rilievo se si eccettua il caso del **drospirenone+etinilestradiolo** per il quale, su un numero esiguo di segnalazioni (9), sono inclusi una tromboflebite, una trombosi della vena cava, una flebotrombosi ed un caso di embolia polmonare.

Tipologia delle maggiori reazioni avverse segnalate

CLASSE ATC M – Farmaci per il sistema muscolo-scheletrico

Principio attivo: etoricoxib

In termini assoluti è stato il farmaco, tra quelli in monitoraggio, per il quale è pervenuto il maggior numero di segnalazioni. Considerati i volumi di vendita, presenta

un tasso di 4,9 segnalazioni per 100.000 confezioni vendute. Il 40% delle reazioni osservate sono riconducibili al sistema cardiovascolare. Sono stati infatti segnalati: 2 casi di edema polmonare; 14 casi di edema; 14 casi di edema periferico; 3 casi dolore toracico.

Le reazioni avverse a carico dell'apparato gastrointestinale costituiscono circa il 22,5 % delle reazioni segnalate, probabilmente per l'utilizzo di questo farmaco da parte di pazienti a rischio.



Principio attivo: acido zoledronico

Sono stati segnalati 8 casi di osteonecrosi, 2 di osteomielite e in due casi è stato segnalato dolore alla mandibola. Considerando complessivamente tutte le reazioni segnalate è stato stimato un tasso di 8 segnalazioni per 100.000 confezioni vendute.

Principio attivo: eridronato sodico

Il maggior numero di reazioni è stato osservato a carico dell'apparato muscolo scheletrico con dolori e fenomeni di rigidità; seguono, per frequenza, i casi di febbre.

CLASSE ATC C – Farmaci per il sistema cardiovascolare

Principio attivo: rosuvastatina

La prima classe sistemica organica per numero di reazioni segnalate è quella dell'apparato muscolo-scheletrico (42,7%) con 23 mialgie, 4 miopatie, 2 rabdomiolisi, oltre a crampi, dolori agli arti, debolezza muscolare. Seguono per frequenza (22,3%) alterazioni degli esami diagnostici, con 20 segnalazioni (su 23 totali) di aumento della creatinfosfochinasi ematica.

Considerando complessivamente tutte le reazioni avverse segnalate è stato stimato un tasso di 4,8 segnalazioni per 100.000 confezioni vendute.

CLASSE ATC J – Antimicrobici generali per uso sistemico

Principio attivo: linezolid

Questa molecola si caratterizza, rispetto a tutti gli altri farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo, per un alto tasso di segnalazioni, stimabile in 94,33 report per 100.000 confezioni vendute. Le ADR segnalate sono per lo più reazioni a carico del sistema emolinfopoietico.

Principio attivo: voriconazolo

Si riscontra una maggiore concentrazione di reazioni avverse a questo farmaco tra i disordini psichiatrici (allucinazioni).

Principio attivo: telitromicina

Sono state segnalate reazioni (42,3%) che comportano disordini della visione e reazioni a carico dell'apparato gastrointestinale.

CLASSE ATC G – Farmaci per il sistema genito-urinario ed ormoni sessuali

Principio attivo: drospirenone+etinilestradiolo

Su un numero esiguo di segnalazioni (9), sono inclusi una tromboflebite, una trombosi della vena cava, una flebotrombosi ed un caso di embolia polmonare.

Conclusioni

Si osserva che circa un terzo dei farmaci inclusi nel programma di monitoraggio intensivo sono per uso ospedaliero e, anche considerando la presenza di farmaci orfani (esposizioni limitate), appare poco credibile il fatto che per molecole particolarmente rilevanti dal punto di vista della *safety* siano state segnalate pochissime reazioni avverse o addirittura nessuna reazione. Sorprende ad esempio che, alla luce dei risultati emersi dal progetto di monitoraggio sull'uso del drotrecogin alfa attivato nelle terapie intensive italiane, siano pervenute in un anno solo 4 segnalazioni connesse al farmaco.

Vale la pena ricordare che una delle fonti di informazione per la valutazione della sicurezza di un farmaco è costituita dai Rapporti Periodici di Sicurezza presentati dalle aziende farmaceutiche. In tali rapporti, valutati dalle autorità regolatorie, sono inserite anche le segnalazioni di reazioni avverse riscontrate nel periodo di riferimento. Se le ADR non vengono segnalate, non sono incluse nei rapporti e le autorità regolatorie valutano informazioni non complete che possono fornire un quadro poco veritiero sulla sicurezza di un farmaco.

Da questa elaborazione si può concludere che l'attività di monitoraggio intensivo non è ancora molto diffusa e richiede diversi interventi di informazione e sensibilizzazione degli operatori.

Sono inoltre previsti dall'AIFA alcuni interventi specifici di sensibilizzazione, non solo degli operatori sanitari, ma anche dei pazienti, con invito a segnalare al proprio medico qualsiasi reazione avversa riscontrata in corso di terapia con un nuovo farmaco.

Lo strumento del monitoraggio intensivo va potenziato a tutti i livelli per far comprendere che una maggiore attenzione ai farmaci nuovi aumenta le garanzie di sicurezza.

NOTE

* L'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo è stato poi aggiornato nel maggio 2004, e successivamente nel gennaio 2005, con l'inclusione di nuovi principi attivi, ma anche di farmaci già presenti sul mercato per i quali sono state autorizzate nuove indicazioni, nuove posologie o nuove vie di somministrazione. La lista aggiornata è pubblicata sul sito internet dell'AIFA all'indirizzo http://www.agenziafarmaco.it/documenti/Agg_febbraio2005_ATC.pdf

Reazioni avverse e controindicazioni dei nuovi farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo

Riportiamo di seguito alcune note sui principali effetti indesiderati degli ultimi farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo (gennaio 2005).

Per ogni principio attivo è specificato il gruppo ATC di appartenenza, le specialità medicinali autorizzate e la relativa classe di rimborsabilità con l'eventuale nota limitativa.

EPARINICI (B01AB)

BEMIPARINA SODICA. Gli effetti collaterali riscontrati sono simili a quelli delle altre eparine a basso peso molecolare e comprendono prevalentemente emorragia, trombocitopenia, ipercalcemia, necrosi cutanea, reazioni da ipersensibilità (incluse orticaria, angioedema e anafilassi); osteoporosi dopo uso prolungato e raramente alopecia. Emofilia e disordini emorragici rientrano invece tra le controindicazioni, così come trombocitopenia (compreso storia di trombocitopenia indotta da eparina), ulcera peptica, storia recente di emorragia cerebrale, ipertensione grave, gravi disordini del fegato (comprese varici esofagee). Il farmaco è controindicato anche nel caso di traumi o storia di recente chirurgia all'occhio o al sistema nervoso; anestesia spinale o epidurale con trattamento di eparina, e nel caso di ipersensibilità all'eparina.

IVOR (A)

ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI, ESCLUSA L'EPARINA (B01AC)

ILOPROST. Gli effetti indesiderati osservati sono: vasodilatazione, ipotensione, sincope, tosse, mal di testa e trisma.

Tra le controindicazioni si riscontrano angina instabile, infarto del miocardio da meno di 6 mesi, insufficienza cardiaca, grave aritmia, eventi cardiovascolari da meno di tre mesi, malattie polmonari veno-occlusive.

VENTAVIS (H)

ANTITROMBOTICI (B01AX)

FONDAPARINUX. I principali effetti indesiderati sono costituiti da emorragie, anemia, trombocitopenia, porpora, edema; alterazione degli enzimi epatici; poco frequentemente nausea, vomito, dolori addominali, dispepsia, gastriti, stitichezza, diarrea, ipotensione, vertigini, cefalea, rash, prurito, reazioni nel sito di iniezione.

Il farmaco è controindicato nel caso di insufficienza renale grave, sanguinamento, endocardite batterica.

ARIXTRA (H)

DARBEPOETINA ALFA. Le reazioni avverse riscontrate sono simili a quelle che si verificano con l'epoetina; esse sono caratterizzate da: aumento (dipendente dalla dose) della pressione del sangue o aggravamento dell'ipertensione; in casi isolati, con pressione normale o bassa, crisi ipertensive con sintomi simili a quelli dell'encefalopatia e convulsioni tonico-cloniche che richiedono immediata assistenza medica; aumento dipendente dalla dose della conta piastrinica (ma rara la piastrinosi) che regredisce durante il trattamento; sintomi simil influenzali (possono essere ridotti se l'iniezione endovenosa viene fatta nell'arco di 5 minuti); trombosi dello shunt, soprattutto se vi è tendenza all'ipotensione o complicazioni dello shunt arterovenoso; segnalazioni isolate di iperpotassiemia, reazioni cutanee; molto di rado perdita improvvisa di risposta a causa di aplasia eritrocitaria, in particolare in seguito a somministrazione sottocutanea in pazienti con insufficienza renale cronica.

Come l'epoetina questo farmaco è controindicato nel caso di ipertensione.

ARANESP (H, A 12) NESPO (H)

SUCCEDANEI DEL SANGUE E FRAZIONI PROTEICHE PLASMATICHE (B05AA)

ETAMIDO/SODIO CLORURO. Gli effetti collaterali riscontrati in seguito all'uso di questo farmaco possono essere ricondotti a quelli che si verificano con i sostituti del sangue; possono presentarsi reazioni di ipersensibilità e raramente severe reazioni di anafilassi; è stato osservato temporaneo aumento del tempo di sanguinamento; anche prurito e aumento serico dell'amilasi.

Particolare attenzione deve essere osservata in pazienti con malattie cardiache, disfunzioni epatiche o insufficienza renale; i pazienti in terapia con etamido/sodio cloruro dovrebbero inoltre essere monitorati per reazioni di ipersensibilità.

HYPERHAES (C)

ANTAGONISTI DELL'ANGIOTENSINA II NON ASSOCIATI (C09CA)

OLMESARTAN MEDOMOXIL. Gli effetti collaterali sono di norma lievi e sono riconducibili a quelli provocati dagli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II. Può comparire ipotensione sintomatica, particolarmente nei pazienti con deplezione di volume intravascolare (per esempio coloro che assumono alte dosi di diuretici). L'ipercalcemia si manifesta occasionalmente; con alcuni antagonisti dei recettori dell'angiotensina II è stato anche descritto angioedema. È stato riscontrato anche dolore addominale, diarrea, dispepsia, nausea, sintomi influenzali, tosse, faringite, rinite, ematuria, infezioni del tratto urinario, edema periferico, artrite, dolore muscolo-scheletrico; meno comunemente angina, vertigini e rash. Il farmaco è controindicato in caso di insufficienza renale e di ostruzione biliare.

GOLSARTAN (A), OLMESARTAN (A), OLPRESS (A)



ALTRI DERMATOLOGICI (D11AX)

PIMECROLIMUS. Gli effetti indesiderati sono caratterizzati da sensazione di bruciore, prurito, eritema, infezioni della pelle (comprese sfolicoliti e raramente impetigine, herpes simplex e zoster); raramente papilloma, reazioni locali incluso dolore, parestesia, secchezza, edema, peggioramento dell'eczema. Sono controindicati il contatto del farmaco con gli occhi e le membrane mucose e la sua applicazione in caso di infezione al sito di applicazione.

ELIDEL (C), OMBEX (C)

EFLORNITINA. L'effetto indesiderato riportato con maggiore frequenza è stato l'acne (7-14% dei pazienti), in genere lieve. Altri effetti indesiderati comuni (> 1%) sono stati pseudofollicolite della barba, alopecia, sensazione di puntura cutanea, bruciore cutaneo, secchezza della cute, prurito, eritema, formicolio, irritazione cutanea, eruzione, follicolite; meno comunemente invece si segnalano peli incarnati, edema del viso, dermatite, edema della bocca, eruzione papulosa, sanguinamento cutaneo, herpes simplex, eczema, cheilite, foruncolosi, dermatite da contatto, disordini piliferi, ipopigmentazione, arrossamenti cutanei con sensazione di calore, torpore delle labbra, dolore cutaneo. Raramente invece rosacea, dermatite seborroica, neoplasie cutanee, eruzioni maculopapulose, cisti cutanee, eruzioni vesciculobollose, irsutismo, sensazione di tensione cutanea.

VANQUA (C)

ASSOCIAZIONI FISSE ESTRO-PROGESTINICHE (G03AA)

ETINILESTRADIOLO/NORELGESTROMINA. Evra è un contraccettivo combinato transdermico. Gli eventi avversi riferiti con maggior frequenza (> 1/10) negli studi clinici con il farmaco sono stati: tensione mammaria, cefalea, reazioni al sito di applicazione, nausea, dismenorrea.

Si possono presentare anche vomito, cefalea, modificazioni del peso corporeo, ritenzione di liquidi, trombosi (più comune quando è presente il fattore V di Leiden o nei gruppi sanguigni A, B e AB), alterazione della *libido*, depressione, corea, reazioni cutanee, cloasma, ipertensione, irritazione oculare in portatrici di lenti a contatto, disfunzioni epatiche, tumori epatici. Sono stati segnalati dei casi di embolia polmonare non fatali, tuttavia i dati finora disponibili sono insufficienti per definire il rischio di tromboembolismo associato al farmaco. Esiste un piccolo incremento nel rischio di carcinoma mammario nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati. Nelle donne in terapia con pillole contraccettive combinate i tumori sono prevalentemente localizzati al seno. Il fattore di rischio principale sembra essere l'età della donna alla sospensione della terapia più che la durata del trattamento; il rischio si riduce gradualmente nei 10 anni successivi all'interruzione della pillola per minimizzarsi dopo ulteriori 10 anni. Il Committee on Safety of Medicines del Regno Unito ha sottolineato che dovrebbe sempre essere considerato il rapporto tra il rischio di tumore della mammella e i benefici della terapia, nonché l'effetto protettivo contro il carcinoma ovarico ed endometriale.

Secondo il sistema sanitario inglese i cerotti a base di contraccettivi combinati dovrebbero essere utilizzati in quelle donne che non tollerano le formulazioni orali.

EVRA (C)

DERIVATI DEL 3-OXANDROSTENE (G03BA)

TESTOSTERONE. Essendo in questo caso il principio attivo formulato in formulazione topica, sul sito di applicazione possono manifestarsi talvolta reazioni cutanee come irritazioni, acne, pelle secca. Può comparire mal di testa, caduta dei capelli, sviluppo o tensione dolorosa dei seni, disturbi della prostata, diarrea, vertigini, ipertensione arteriosa, turbe dell'umore, alterazioni del bilancio biologico (aumento del numero di globuli rossi nel sangue, lipidi), ipersensibilità cutanea, prurito. Altri effetti indesiderati sono stati osservati nel corso di trattamenti con testosterone per via orale o per iniezione: ipertrofia prostatica e evoluzione di cancro subclinico della prostata, pruriti diffusi su tutto il corpo, arrossamento del viso e collo, nausea, itterizia, aumento della libido, depressione, irritabilità, dolori muscolari, variazioni elettrolitiche, oligospermia e erezioni frequenti o prolungate. Applicazioni frequenti sulla pelle possono provocare irritazioni e secchezza della cute a causa della presenza di alcool.

Il farmaco è controindicato in caso di cancro al seno e alla prostata negli uomini, storia di tumore al fegato, ipercalcemia, sindrome nefrotica.

ANGROGEL GEL (C), TESTOGEL GEL (C)

ALTRI UROLOGICI (G04BX)

DULOXETINA. Gli effetti avversi osservati in studi non controllati su pazienti depressi hanno evidenziato casi di insonnia, sonnolenza, mal di testa, nausea, diarrea, secchezza delle fauci, e disfunzione sessuale maschile. È stata descritta anche sindrome da astinenza in seguito all'interruzione della terapia, specie se il trattamento viene sospeso in maniera brusca.

Il farmaco deve essere utilizzato con cautela nelle pazienti con una storia di mania o una diagnosi di disturbo bipolare, e/o convulsioni, o in coloro che sono in terapia anche con antidepressivi. La midriasi è stata riportata in associazione con duloxetine, perciò deve essere usata cautela quando il farmaco viene prescritto alle pazienti con aumentata pressione intraoculare, o a quelle a rischio di glaucoma acuto ad angolo chiuso.

Nelle pazienti con grave alterazione della funzionalità renale o in emodialisi (clearance della creatinina <30 ml/min) le concentrazioni plasmatiche di duloxetine risultano aumentate. Raramente è stata riscontrata iposodiemia, prevalentemente nel soggetto anziano. Come con altri farmaci antidepressivi, durante o subito dopo l'interruzione della terapia sono stati riportati casi isolati di comportamenti suicidari.

ARICLAIM (C), VENTREVE (C)

INIBITORI DELLA TESTOSTERONE 5-ALFA REDUTTASI (G04CB02)

DUTASTERIDE. I principali effetti secondari sono caratterizzati da disfunzioni sessuali come impotenza, diminuzione della libido, disturbi nell'eiaculazione, ginecomastia.

AVODART (A)

ORMONI TIROIDEI (H03AA)

PARACALCITOLE. Gli effetti indesiderati più comuni sono costituiti da edema, nausea e vomito, mentre tra quelli più seri viene riportata l'ipercalemia. Il farmaco può indurre palpitazioni, mal di testa, e malessere; vertigini e stati di disattenzione sono stati osservati occasionalmente dopo somministrazione per ev, così come diarrea e secchezza delle fauci. Meno frequentemente è stata riscontrata iperfosfatemia. È stato segnalato anche sanguinamento gastrointestinale sebbene non ne sia stata stabilita l'effettiva correlazione al farmaco. Durante lo sviluppo clinico, nel 5% dei pazienti che hanno ricevuto il paracalcitolo si sono manifestate polmonite, febbre e sintomi influenzali. Occasionalmente si sono verificati rash cutanei.

La tossicità da digitale è potenziata da stati di ipercalemia: i pazienti che ricevono terapie concomitanti di digitale e paracalcitolo devono essere seguiti con cautela.

ZEMPLAR (H)

ORMONI PARATIROIIDEI ED ANALOGHI (H05AA)

TERIPARATIDE. Le reazioni avverse annoverano disturbi gastrointestinali (inclusi nausea, reflusso ed emorroidi); ipotensione posturale, dispnea, depressione, capogiri, vertigini, disturbi urinari e poliuria, crampi muscolari, sciatalgia, aumentata sudorazione, reazioni nel punto di inoculo.

Il farmaco è controindicato in caso di storia di ipercalcemia, malattie ossee metaboliche, compreso la malattia di Paget e iperparatiroidismo, con livelli inspiegabilmente elevati di alcalina fosfatasi e con storia di terapia radioattiva alle ossa.

FORSTEO (A 79 bis)

INIBITORI DELLE PROTEASI (J05AE)

ATAZANAVIR. Gli effetti collaterali si possono ricondurre a quelli tipici dei farmaci inibitori della proteasi ed includono disturbi gastrointestinali (compresa diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, flatulenza) disfunzioni epatiche, pancreatite; disturbi a livello ematologico quali anemia, neutropenia e trombocitopenia; disturbi del sonno, stanchezza, mal di testa, capogiri, parestesie, mialgia, miosite, reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi; lipodistrofia e effetti metabolici.

Si sono riscontrate inoltre ulcerazioni della mucosa orale, epatosplenomegalia, ipertensione, edema, palpitazioni, sincope, dispnea, sintomi neurologici periferici, sogni vividi, amnesia, depressione, ansia, ginecomastia, cambiamenti di peso, aumento dell'appetito, aumentata frequenza ad urinare, ematuria, proteinuria, artralgia, alopecia.

REYATAZ (H)

NON NUCLEOSI INIBITORI DELLA TRASCRITTASI INVERSA (J05AG)

EFAVIRENZ. Tra gli effetti avversi sono stati descritti: rash cutanei compresa la sindrome di Stevens-Johnson; vertigini, cefalea, insonnia, sonnolenza, sogni vividi, astenia, ridotta capacità di concentrazione; nausea; meno spesso vomito, diarrea, epatite, depressione, ansia, psicosi, amnesia, atassia, vertigini; aumento dei valori plasmatici del colesterolo, incremento degli enzimi epatici (soprattutto in presenza di positività sierologica per epatite B o C); pancreatite.

SUSTIVA (H)

EMBRICITABINA. Gli effetti collaterali sono propri degli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa che comprendono, disturbi gastrointestinali (come nausea, vomito, dolore addominale, flatulenza e diarrea) anoressia, pancreatite, danno epatico, dispnea, tosse, mal di testa, insonnia, vertigini, stanchezza, disturbi ematologici (quali anemia, neutropenia e trombocitopenia), mialgia, artralgia, rash, orticaria e febbre, effetti metabolici e lipodistrofia; segnalati anche sogni vividi, prurito, iperpigmentazione, ipertrigliceridemia, iperglicemia, aumentati livelli di creatina chinasi.

EMTRIVA (H)

FOSAMPRENAVIR. Gli effetti collaterali più frequenti riscontrati durante i trial clinici includono diarrea, nausea, vomito, mal di testa e rash. Sono state descritte anche serie reazioni a livello cutaneo.

Fosamprenavir contiene una frazione sulfonamica. Non si conosce il potenziale di sensibilità incrociata tra i medicinali appartenenti alla classe delle sulfonamidi e fosamprenavir. Tuttavia, il farmaco deve essere usato con cautela nei pazienti con nota allergia alla sulfonamide. La sicurezza di fosamprenavir non è stata stabilita nei pazienti con malattia epatica significativa pre-esistente. Fosamprenavir deve essere impiegato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata ed è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica. I pazienti con epatite cronica B o C e trattati con una terapia di combinazione antiretrovirale sono considerati ad aumentato rischio di eventi avversi epatici gravi e potenzialmente fatali.

TELZIR (H)

NELFINAVIR. Gli effetti indesiderati degli inibitori delle proteasi, come il nelfinavir, comprendono disturbi gastrointestinali (diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, flatulenza), disfunzioni epatiche, pancreatiti; disturbi ematici comprese anemia, neutropenia e trombocitopenia; disturbi del sonno, affaticamento, cefalea, vertigini, parestesie, mialgia, miositi, rabdomiolisi; disturbi del gusto; rash, prurito, sindrome di Stevens-Johnson, reazioni da ipersensibilità comprese anafilassi; disturbi metabolici e lipodistrofia; è stata riscontrata anche febbre.

VIRACEPT (H)

ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO (J01MA)

PRULIFLOXACINA. Gli effetti indesiderati di seguito riportati sono riconducibili agli studi clinici effettuati ed alle segnalazioni di farmacovigilanza. Sono stati riportati casi di cefalea, dolore addominale, febbre; a livello del SNC: vertigini, disturbi dell'udito, disturbi del sonno, sonnolenza, confusione; inoltre molto comuni e per trattamenti prolungati nel tempo: gastralgia e nausea. Non comuni: diarrea, anoressia, gastrite, vomito. Inoltre riscontrati prurito e eruzione cutanee.

KERAFLOX (A), UNIDROX (A)

SOSTANZE AD AZIONE IMMUNOSOPPRESSIVA SELETTIVA (L04AA)

ADALIMUMAB. Il farmaco è stato associato ad infezioni, talora severe, incluse tubercolosi e setticemia. Altri effetti collaterali includono nausea, dolore addominale, reazioni di ipersensibilità (comprese angioedema, broncospasmo, orticaria e anafilassi), febbre, mal di testa, depressione, sindrome simil lupus eritematoso, prurito, reazioni nel punto di inoculo, e alterazioni ematiche.

Sono inoltre state riscontrate diarrea, vomito, esofagite, dispepsia, gastrite, disfagia, disturbi del gusto, ulcerazioni della mucosa buccale, ipertensione, vasodilatazione, dolore al petto, ecchimosi, mal di gola, asma, dispnea, astenia, insonnia, sonnolenza, vertigini, agitazione, tremore, parestesia, ipoastenia, neuralgia, menorragia, aumentata frequenza ad urinare, ematuria, proteinuria, artralgia, mialgia, disturbi agli occhi, rash, alopecia, sudorazione, iperlipidemia, ipocalcemia.

HUMIRA (H)



ALTRI ANTINEOLASTICI (L01XX)

BEXAROTENE. Il bexarotene quando è somministrato per bocca in genere è ben tollerato e si associa a lieve mielodepressione o immunosoppressione. Gli effetti indesiderati principali sono iperlipidemia, ipotiroidismo, leucopenia, cefalea, rash e prurito. Tra gli effetti secondari vanno compresi anche quelli a carico dei farmaci citotossici. Tra le controindicazioni sono menzionate storia di pancreatite, ipervitaminosi A, insufficienza epatica.

TARGRETIN (H)

BORTEZOMIB. Tra i più comuni effetti indesiderati si possono annoverare neuropatia periferica, trombocitopenia, disturbi gastrointestinali, piressia, ipotensione posturale e stanchezza.

Tra gli effetti secondari indotti dal farmaco possono riscontrarsi anche quelli tipici dei farmaci citotossici.

Gli effetti tossici gastrointestinali, compresa nausea, diarrea, vomito e stitichezza, sono molto comuni durante il trattamento con il farmaco. Sono stati segnalati casi di ileo, pertanto i pazienti che manifestino costipazione devono essere monitorati attentamente.

La terapia con bortezomib è molto spesso associata a effetti tossici ematologici (trombocitopenia, neutropenia, anemia). La neutropenia febbrile è invece un effetto indesiderato non comune. La trombocitopenia transitoria rappresenta l'effetto tossico ematologico più comune. Sono state segnalate gravi emorragie, comprese quelle a carico del SNC e dell'apparato gastrointestinale, associate a trombocitopenia. Il trattamento con il farmaco è molto spesso associato all'insorgenza di neuropatia periferica, principalmente sensoriale, benché siano stati riportati rari casi di neuropatia mista moto-sensoriale.

Oltre alla neuropatia periferica, è possibile che la neuropatia del sistema autonomo contribuisca all'insorgenza di alcune reazioni avverse, quali ipotensione posturale e grave stitichezza da ileo. L'insorgenza o l'aggravamento dell'insufficienza cardiaca congestizia è stata osservata durante il trattamento con bortezomib. È stato dimostrato che l'incidenza di effetti indesiderati gravi aumenta nei pazienti affetti da ridotta funzionalità renale di grado da lieve a moderato, rispetto a quelli con una normale funzionalità renale. Poiché bortezomib è una sostanza citotossica è possibile osservare complicanze da sindrome da lisi tumorale.

VELCADE (H)

CITOCHINE E IMMUNOMODULATORI (L03AA)

PEGFILGRASTIM. Gli effetti indesiderati includono disturbi a livello gastrointestinale (come nausea, vomito e diarrea), anoressia, mal di testa, astenia, febbre, dolore muscolo-scheletrico, dolore osseo, rash, alopecia, reazioni nel sito di inoculo e leucocitosi. Meno frequentemente si possono riscontrare dolore al petto, reazioni di ipersensibilità (incluso anafilassi e broncospasmo) e artralgia. Ci sono state inoltre segnalazioni di infiltrazioni a livello polmonare che hanno causato sindrome da affaticamento respiratorio.

NEULASTA (H), NEUPOPOG (H)

DERIVATI DELL'ACIDO PROPIONICO (M01AE)

DEXIBUPROFENE. Durante la terapia con dexibuprofene sono stati riscontrati i seguenti effetti indesiderati: sintomi gastrointestinali, vertigini, sonnolenza, mal di testa. Non è ancora stato chiarito se l'enantiomero presenti un profilo di tossicità migliore rispetto al racemo ibuprofene. Dagli studi clinici non si sono evidenziate differenze sulla sicurezza rispetto a ibuprofene.

SERACTIL (A)

BIFOSFONATI (M05BA)

ACIDO ALENDRONICO. Sono state estese le indicazioni dell'acido alendronico al trattamento e alla prevenzione dell'osteoporosi indotta dai glicocorticoidi in uomini e donne.

Gli effetti indesiderati più frequenti sono disturbi esofagei, dolore addominale e distensione, diarrea o stitichezza, flatulenza, dolori muscoloscheletrici, cefalea; qualche volta rash cutaneo, eritema, fotosensibilizzazione, uveite, riduzione transitoria di calcemia e fosfatemia; nausea, vomito, ulcera peptica e reazioni da ipersensibilità (compresi orticaria e angioedema). Sono stati riportati gravi disturbi esofagei (esofagiti, ulcere, restringimenti ed erosioni esofagee); i pazienti devono essere avvisati di interrompere l'assunzione delle compresse e richiedere una valutazione medica se presentano sintomi di irritazione esofagea come disfagia, bruciore epigastrico nuovo o in peggioramento, dolore alla deglutizione o dolore retrosternale.

ADRONAT (A 79), ALENDROS (A 79), DRONAL (A 79), FOSAMAX (A 79), GENALEN (A 79)

ACIDO RISEDRONICO. Come per l'acido risedronico anche per questo farmaco sono state estese le indicazioni al trattamento e alla prevenzione dell'osteoporosi indotta dai glicocorticoidi in uomini e donne.

Gli eventi indesiderati principali sono costituiti da: effetti a livello dell'apparato gastroenterico (compresi dispepsia, nausea, diarrea, stitichezza, restringimento esofageo e duodenite); cefalea; dolori muscoloscheletrici, di rado glossite, edema, perdita di peso, apnea, bronchite, sinusite, rash cutaneo, nicturia, ambliopia, lesioni corneali, secchezza degli occhi, tinnito, irite.

Il farmaco è controindicato in caso di ipocalcemia.

ACTONEL 35 MG (A 79), OPTINATE 35 MG (A 79)

AGONISTI SELETTIVI DEI RECETTORI 5HT₁ (N02CC)

FOVATRIPTAN SUCCINATO. Gli effetti indesiderati osservati sono: secchezza delle fauci, disturbi gastrointestinali, palpitazioni, parestesia, sonnolenza, sudorazione, alterazioni del gusto, tachicardia (raramente bradicardia), ipotensione, rinite, faringite, sinusite, laringite, tremori, spasmi muscolari ansia, insonnia, confusione, nervosismo, agitazione, disturbi dell'umore, sete, disturbi della minzione, prurito, tinnito; raramente bilirubinemia, stomatite, iperventilazione, amnesia, sogni vividi, sincope, ipocalcemia, ipoglicemia, orticaria.

Possono poi presentarsi gli effetti tipici degli agonisti 5HT. Come gli altri agonisti 5HT, anche questo farmaco non dovrebbe essere somministrato per profilassi ed è controindicato in caso di malattie ischemiche, storia di infarto del miocardio, vasospasmo coronario (compreso angina di Prinzmetal) e ipertensione grave o non controllata, grave insufficienza epatica, storia di attacco cerebrovascolare, o attacco ischemico transitorio, malattie vascolari periferiche.

AURADOL (A), RILAMIG (A)

SUMATRIPTAN. I principali effetti avversi comprendono: sonnolenza, aumento transitorio della pressione arteriosa, ipotensione, bradicardia o tachicardia, alterazione dei test di funzionalità epatica, sono state riportate crisi epilettiche; eritema nel sito di iniezione.

A seguito delle segnalazioni di dolore e costrizione toracici (vasocostrizione coronarica), il Committee on Safety of Medicines del Regno Unito avverte che il sumatriptan non dovrebbe essere utilizzato nella cardiopatia ischemica o nell'angina di Prinzmetal e che si dovrebbe evitare di associarlo con ergotamina.

Possono inoltre presentarsi gli effetti avversi tipici degli agonisti 5HT. Come gli altri agonisti 5HT, anche questo farmaco non dovrebbe essere somministrato per profilassi ed è controindicato in caso di malattie ischemiche, storia di infarto del miocardio, vasospasmo coronario (compreso angina di Prinzmetal) e ipertensione grave e moderata, storia di incidente cerebrovascolare o attacco ischemico transitorio, malattie vascolari periferiche.

IMIGRAN SPRAY NASALE (C)



ALTRI FARMACI ANTI-DEMENZA (N06DX)

MEMANTINA. Gli effetti avversi riscontrati durante lo sviluppo clinico sono: capogiri, confusione, mal di testa, allucinazioni, affaticamento; meno comunemente vomito, ansia, ipertonia, cistite, alterazioni della libido. Il farmaco è controindicato nell'insufficienza renale grave. La contemporanea assunzione di memantina e neurolettici riduce l'effetto di questi ultimi.

EBIXA (C)

ADRENERGICI ED ALTRI FARMACI PER DISTURBI OSTRUTTIVI DELLE VIE RESPIRATORIE (R03AK)

BUDESONIDE/FORMOTEROLO FUMARATO. Gli effetti avversi riscontrati in seguito all'uso di formoterolo per via inalatoria sono: tremori, mal di testa, ipocalemia, nausea, secchezza delle fauci; gli effetti a livello cardiovascolare sono minimi se i dosaggi utilizzati sono quelli terapeutici. La budesonide per via inalatoria è stata associata a mal di testa, insonnia, dispepsia, secchezza delle fauci, dolore addominale, candidosi orale, disfonia, infezioni respiratorie.

Come gli altri corticosteroidi per uso inalatorio, anche questo farmaco dovrebbe essere usato con cautela in caso di tubercolosi attiva o quiescente.

ASSIEME MITE (A), SYMBICORT MITE (A)

ANTICOLINERGICI (R03BB)

TIOTROPPIO BROMURO. Gli effetti avversi dei farmaci broncodilatatori antimuscarinici, come il tiotropio, includono secchezza delle fauci, nausea, costipazione e mal di testa. È stata descritta anche tachicardia e fibrillazione. Altri effetti collaterali sono stati: faringite, sinusite, candidosi; più raramente difficoltà nella minzione (ritenzione urinaria segnalata nei pazienti più anziani con iperplasia prostatica). Il farmaco deve essere utilizzato con cautela in caso di insufficienza renale, ipertrofia prostatica e glaucoma ad angolo chiuso.

SPIRIVA (A)

ALTRI ANTIALLERGICI (S01GX)

EPINASTINA. Gli eventi avversi riportati sono: bruciore e meno comunemente secchezza delle fauci, alterazioni del gusto; irritazione nasale, rinite; mal di testa, blefaropatia, edema delle congiuntive ed iperemia, secchezza lacrimale, irritazione locale, fotofobia, disturbi della vista; prurito.

RELESTAT (C)

COXIB (M01AH)

CELECOXIB. ARTRILOG (A 66), ARTRID (A 66), CELEBREX (A 66), SOLEXA (A 66)

ETORICOXIB. ALGIX (A 66), ARCOXIA (A 66), RECOXIB (A 66), TAUXIB (A 66)

PARECOXIB. DYNASTAT IM EV (C), RAYZON IM EV (C)

VALDECOXIB. BEXTRA (C)

I sopra citati farmaci inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 (COXIB) sono stati recentemente oggetto di una revisione preliminare del profilo di sicurezza intrapresa dagli organi regolatori (agenzie europee per i farmaci), revisione che ha mostrato un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari associati al loro impiego.

Per informazioni più dettagliate si rimanda a *Farmacovigilanza News n. 9* (<http://www.agenziafarmaco.it/documenti/Farmacovigilanza9.pdf>) ed alle Note Informative Importanti pubblicate sul sito dell'AIFA (http://www.agenziafarmaco.it/nota5_23022005.html)

ANTIPISICOTICI (N05A)

OLANZAPINA. È stata sottoposta a monitoraggio intensivo la formulazione per via intramuscolare.

Tra le reazioni avverse riscontrate molto frequentemente, ovvero in più del 10% dei pazienti trattati, si annovera: aumento di peso, sonnolenza, aumentati livelli di prolattinemia, sebbene le manifestazioni cliniche associate (ad es. ginecomastia, galattorrea, ingrossamento della ghiandola mammaria) siano state rare. Nella maggior parte dei pazienti, i livelli tornano ai valori normali senza interrompere il trattamento.

In maniera frequente (1-10%) si manifestano: eosinofilia, aumento dell'appetito, iperglicemia, vertigini, acatisia, parkinsonismo, discinesia, ipotensione ortostatica, livelli di trigliceridi aumentati, lievi, transitori effetti anticolinergici comprendenti la stipsi e la secchezza delle fauci, aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche (ALT e AST), specie nelle fasi iniziali del trattamento, astenia, edema.

Reazioni poco frequenti sono invece costituite da bradicardia con o senza ipotensione o sincope, reazione di fotosensibilità, aumento della creatininfosfochinasi. Sono stati segnalati eventi avversi gravi quali depressione cardiorespiratoria, ipotensione, bradicardia connessi all'impiego di dosi eccessive o alla co-somministrazione di BDZ o di altri antipsicotici.

ZYPREXA IM (C, H)

ARIPIPRAZOLO. Gli effetti indesiderati comuni consistono in: nausea, vomito, dispepsia, costipazione sensazione di testa leggera, insonnia, acatisia, sonnolenza, tremore visione sfocata cefalea, astenia; meno comunemente possono essere riscontrati tachicardia, ipotensione ortostatica, convulsioni. Effetti indesiderati sono associati alla terapia antipsicotica e riportati anche durante il trattamento con aripiprazolo hanno compreso sindrome neurolettica maligna, discinesia tardiva e convulsioni.

Recentemente l'aripiprazolo è stato oggetto di una nota informativa importante relativa alla sicurezza del farmaco ed il suo uso in pazienti anziani con demenza, concordata tra il produttore del farmaco, il CHMP dell'EMA e l'AIFA. Aripiprazolo non è approvato per il trattamento della psicosi e/o dei disturbi comportamentali associati alla demenza e non è raccomandato per l'uso in questo gruppo particolare di pazienti. Questa informazione è basata sui risultati di alcuni trials clinici, in cui eventi avversi cerebrovascolari (come ictus, attacco ischemico transitorio), inclusi casi fatali, sono stati riportati nei pazienti anziani trattati con aripiprazolo, affetti da psicosi associate a Malattia di Alzheimer.

ABILIFY (A)



Sperimentazione clinica, la prima forma di monitoraggio attivo dei farmaci

L'attenzione sulla sicurezza dei farmaci inizia fin dal primo impiego di un farmaco nell'uomo, quindi già in corso di sperimentazioni cliniche. Questa prima forma di monitoraggio attivo è talmente importante che normative internazionali e nazionali specifiche regolamentano in modo molto rigoroso le modalità di segnalazioni di eventi e di reazioni avverse che si verificano durante la ricerca clinica.

La normativa

La normativa vigente in Italia sulla farmacovigilanza nelle sperimentazioni cliniche è il **Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n.211** sull'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche. Questa disposizione di legge è l'emanazione della relativa **Direttiva Europea 2001/20/EC** e descrive negli articoli 16, 17 e 18 gli obblighi e le modalità di segnalazione di eventi e reazioni avverse da parte degli sperimentatori clinici e identifica i ruoli e le responsabilità dei promotori, dei Comitati Etici e delle autorità competenti nella valutazione di tali segnalazioni.

Sono state pubblicate anche ulteriori linee guida europee dettagliate sulla farmacosorveglianza durante gli studi clinici; l'Italia le recepirà prossimamente con un decreto ministeriale al fine di ottimizzare il monitoraggio della sicurezza negli studi clinici e di creare un efficiente circuito di trasmissione rapida e condivisione delle informazioni di tutte le parti interessate. Il diagramma riportato in figura 1 descrive il flusso di una segnalazione di reazione avversa dallo sperimentatore al promotore, alle autorità competenti, AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) e EMA (European Medicines Agency), e ai Comitati Etici interessati.

Le responsabilità

Lo sperimentatore deve tenere sotto stretto controllo e documentare ogni evento avverso che si manifesti nel paziente arruolato nello studio clinico. Secondo quanto indicato nel protocollo dovranno essere riportati al promotore anche i risultati anomali di laboratorio e qualsiasi evento grave che lo sperimentatore osserva nel paziente o che viene riportato dallo stesso.

Il livello di gravità di un evento è definito dalla normativa internazionale ed è ripreso nel DL n.211:

“evento avverso grave o reazione avversa grave è un qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, ha esito nella morte o mette in pericolo la vita del soggetto, richiede un ricovero ospedaliero o prolunga una degenza in ospedale, o che determina invalidità o incapacità gravi o prolungate, o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita”.

Lo sperimentatore deve comunicare ogni evento o reazione avversa grave in modo immediato al promotore della sperimentazione clinica. Se tutte le informazioni richieste non sono disponibili per la notifica immediata, lo sperimentatore deve provvedere a inviare le notizie mancanti non appena possibile e con una seconda scheda (cosiddetta segnalazione di “follow up”).

Il prossimo decreto prevederà per alcune situazioni particolari, e comunque concordate con le autorità competenti, un esonero allo sperimentatore per la segnalazione urgente (per esempio per eventi avversi gravi che sono peculiari alla malattia stessa), fermo restando che lo sperimentatore dovrà comunque essere pronto a fornire informazioni al Comitato Etico o all'autorità competente se questo venisse richiesto, per esempio in casi di morte del paziente.

Per **il promotore** della sperimentazione clinica l'articolo 17 stabilisce i tempi e le modalità per l'inoltro delle segnalazioni di farmacovigilanza ricevute dagli sperimentatori.

Per le reazioni avverse gravi ed inattese (Suspected unexpected serious adverse reactions, SUSAR) che il promotore ha ricevuto dallo sperimentatore, l'inoltro alla rete europea di Farmacovigilanza (Eudra Vigilance), all'autorità competente italiana (AIFA, Direzione Sperimentazioni e Ricerca) e ai Comitati Etici interessati, è previsto nei seguenti modi:

- per le SUSAR che abbiano avuto esito letale o abbiano messo il paziente in pericolo di vita la notifica deve avvenire entro sette giorni di calendario dal giorno in cui il promotore ne è venuto a conoscenza per la prima volta;
- per le SUSAR diverse da quelle elencate sopra, ovvero

quelle che hanno richiesto un ricovero ospedaliero o che hanno prolungato una degenza in ospedale, o che hanno determinato invalidità o incapacità gravi o prolungate, o che abbiano comportato un'anomalia congenita o un difetto alla nascita, la notifica deve avvenire entro quindici giorni di calendario dal giorno che il promotore ne sia venuto a conoscenza.

Degli eventi avversi seri di cui il promotore ha ricevuto le segnalazioni dagli sperimentatori come delle segnalazioni provenienti da paesi extra Italia e extra Europa il promotore dovrà preparare dei riassunti e relazioni trimestrali ed annuali da presentare ai Comitati Etici, all'AI-FA e alla rete europea, secondo modalità e tempistiche che verranno dettagliate nella disposizione nazionale.

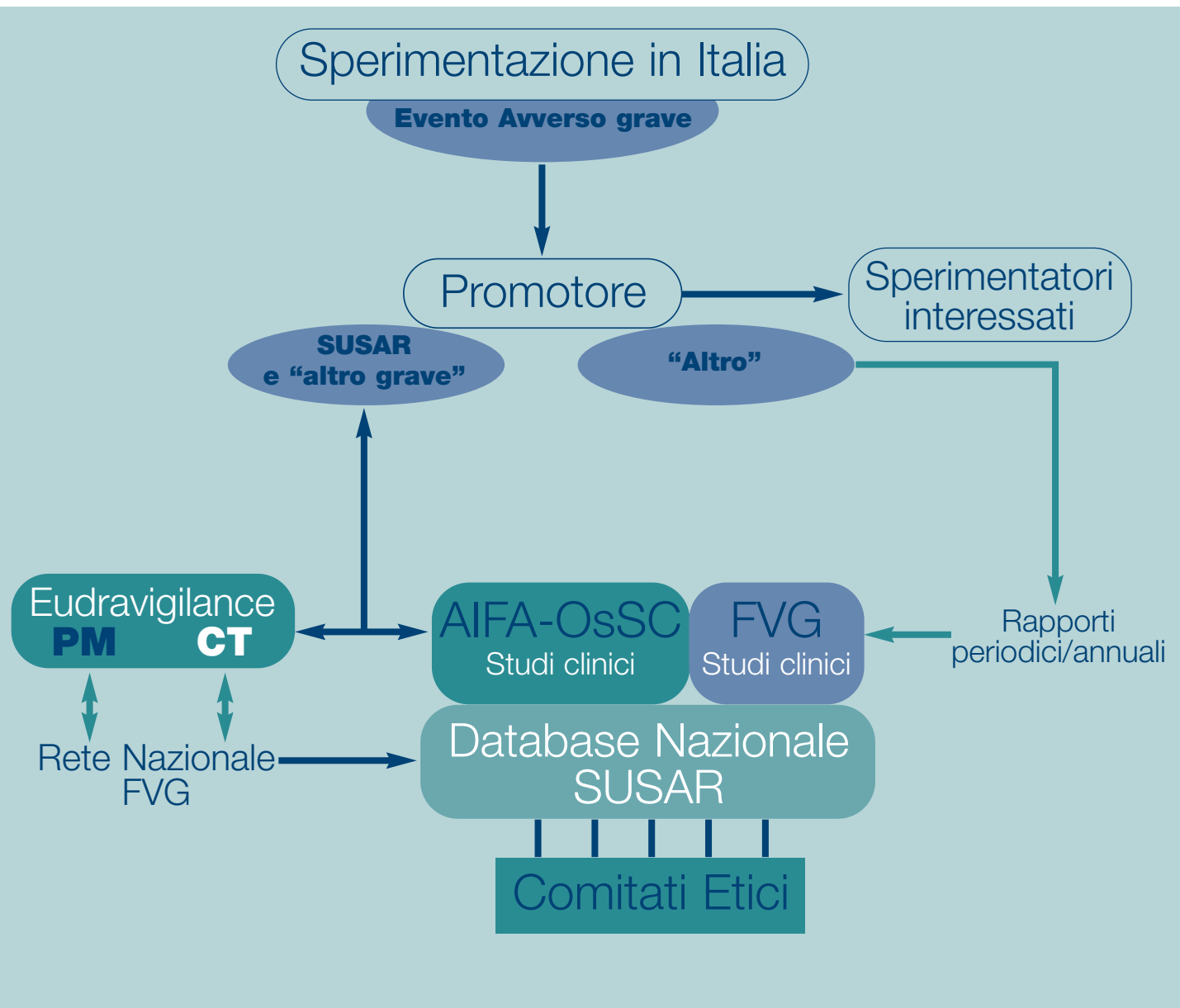
Il promotore dovrà altresì informare gli sperimentatori clinici delle notizie di farmacovigilanza inviando loro gli stessi riassunti trimestrali ed annuali.

Per permettere ai **Comitati Etici** di esercitare il loro compito di costante monitoraggio della sicurezza dei pazienti partecipanti a sperimentazioni cliniche è necessario sottoporre alla loro verifica tutte le possibili informazioni sulla sicurezza del farmaco in sperimentazione.

Il Comitato Etico ha per questo a disposizione le informazioni riassunte nel dossier per lo sperimentatore, ma anche altri documenti e relazioni sulla sicurezza fornite dal promotore ancora prima che il trial clinico possa iniziare.

Dopo l'avvio della sperimentazione clinica, i Comitati

FIGURA 1. FLUSSO DELLA SEGNALEZIONE DI REAZIONE AVVERSA DALLLO SPERIMENTATORE AL PROMOTORE



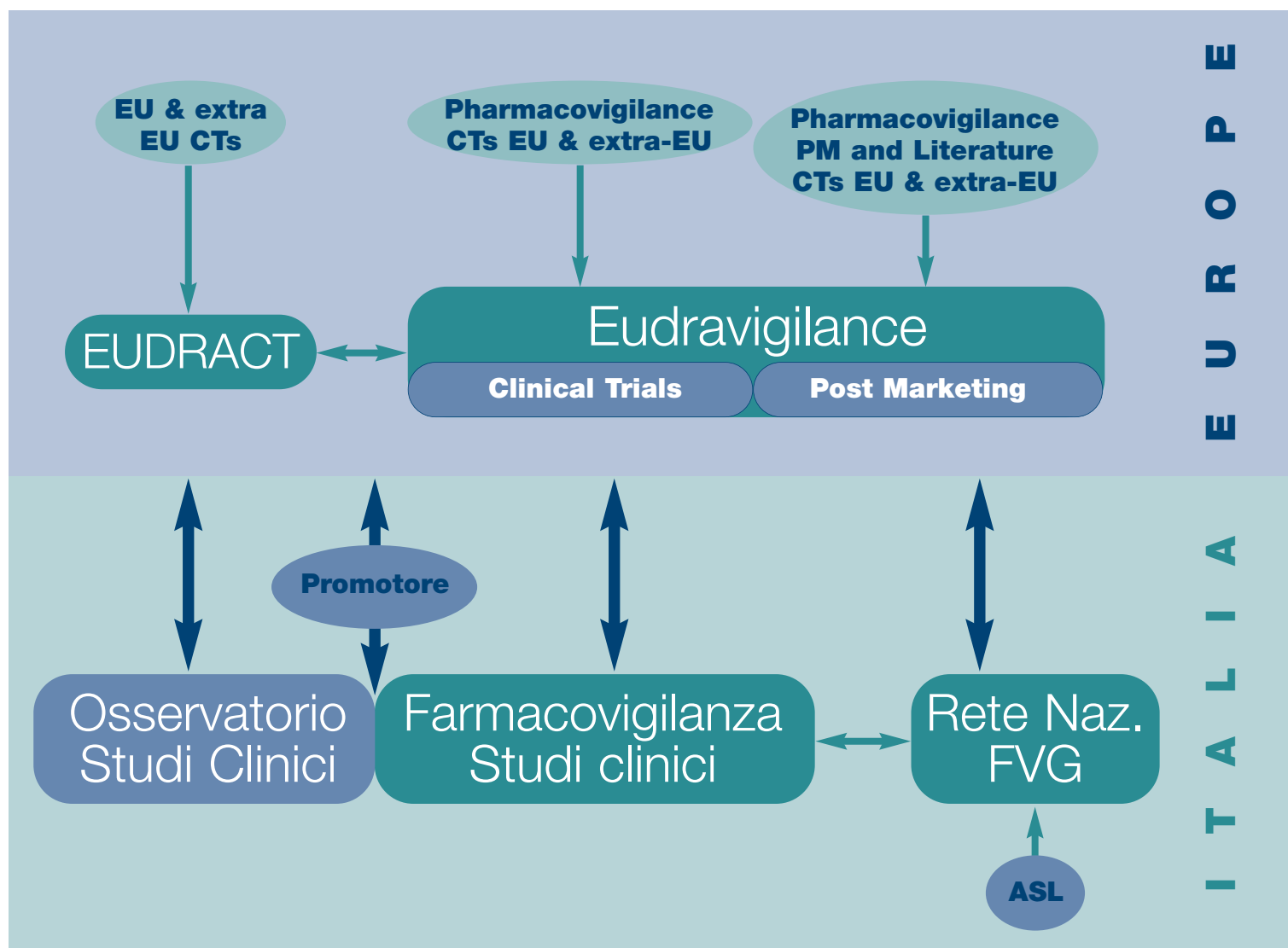


FIGURA 2. FLUSSO DELLE INFORMAZIONI FRA ITALIA E EUROPA

Etici saranno aggiornati in modo tempestivo sulle singole SUSAR emergenti dallo studio clinico per il quale hanno espresso il parere favorevole; dovranno inoltre ricevere le relazioni riassuntive trimestrali e annuali di cui sopra e comunque qualsiasi altra comunicazione sulla sicurezza che il promotore ritenga rilevante per i Comitati Etici coinvolti.

A tal fine l'**AIFA** ha predisposto e metterà a disposizione prossimamente una Banca Dati Nazionale delle segnalazioni emerse in sperimentazioni cliniche. Il sistema sarà collegato alla già esistente Banca Dati degli studi clinici (Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica - OsSC) e pertanto potranno avere accesso gli stessi utenti dell'OsSC: promotori, Comitati Etici e AIFA.

A chi accederà alla banca dati di farmacovigilanza in spe-

rimentazione clinica sarà consentita la consultazione per effettuare ricerche e statistiche, ma anche l'analisi di segnalazioni urgenti o relazioni periodiche sulla sicurezza di singoli farmaci o studi clinici.

Quale autorità competente per l'emanazione del prossimo decreto sulle modalità di segnalazione degli eventi avversi occorsi in sperimentazioni cliniche, AIFA sarà anche responsabile di supervisionare e di monitorare la sicurezza dei farmaci, in aggiunta ai Comitati Etici, e di mantenere il collegamento con la Banca Dati europea (Eudravigilance). A questa banca dati avranno accesso oltre alle autorità competenti degli Stati membri della Comunità europea anche l'EMA (Agenzia europea per la valutazione dei medicinali) e la Commissione europea (figura 2).

Osteonecrosi e trattamento con bifosfonati

Negli ultimi mesi si è registrato un incremento delle segnalazioni di osteonecrosi della mandibola a seguito di trattamento con bifosfonati, in particolare con l'acido zolendronico (64 casi). Tale molecola, registrata con procedura centralizzata a livello europeo col nome commerciale Zometa®, inibisce l'assorbimento dell'osso osteoclastico ed è autorizzata per le seguenti indicazioni terapeutiche:

- **Prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, schiacciamenti vertebrali, radioterapia o interventi chirurgici all'osso, ipercalcemia neoplastica) in pazienti affetti da tumori maligni allo stato avanzato che interessano l'osso.**
- **Trattamento dell'ipercalcemia neoplastica (TIH). In Italia Zometa® è incluso nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo ed alcuni casi di osteonecrosi erano stati già evidenziati nell'analisi del primo anno di attuazione del monitoraggio (v. BIF N. 1 2005, p. 21). L'aumento dei casi di osteonecrosi è stato spesso associato a infezioni localizzate e comparsa di osteomielite. Un aumento di segnalazioni è stato riscontrato anche per le patologie dentali con ascessi dentali e dolore alla mandibola. Complessivamente le reazioni avverse (codificate con il dizionario MedDRA) della classe sistemica organica "Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo" rappresentano circa il 50% (27 casi) di tutte le segnalazioni, mentre quelle afferenti alla classe "Infezioni ed infestazioni" circa il 22% (12 casi).**

È opportuno precisare che nelle segnalazioni pervenute sono spesso presenti fattori di rischio per l'insorgenza di osteonecrosi, quali la malattia neoplastica, il trattamento chemioterapico e con corticosteroidi. Inoltre in molte segnalazioni è presente anche il trattamento con un altro bifosfonato, il pamidronato disodico (Aredia®). Tuttavia per questo prodotto, registrato molti anni prima di Zometa®, il numero complessivo di segnalazioni dal 2001 è 25 contro le 64 di Zometa® e solo in tre segnalazioni Aredia® è indicato come unico bifosfonato sospettato di aver causato la reazione.

L'osteonecrosi sembrerebbe associata a procedure odontoiatriche come estrazioni dentarie, pertanto si ritiene necessario richiamare l'attenzione dei medici sulla necessità di effettuare un preventivo esame odontoiatrico e le eventuali procedure di interventi prima di iniziare il trattamento con questi farmaci in pazienti a rischio. Si fa presente inoltre che gli stampati dei prodotti sono stati recentemente aggiornati dopo valutazione da parte delle autorità competenti per i singoli medicinali.

Editoriale

segue da pag. 1

L'aggiornamento di questo elenco non sarà più semestrale ma continuo secondo gli ultimi provvedimenti adottati dall'AIFA.

A seguito delle nuove evidenze relative ai problemi di sicurezza, questo aggiornamento dell'elenco comprende anche i farmaci appartenenti all'intera classe degli inibitori della COX-2, a prescindere dalla data della loro prima commercializzazione.

In questo elenco non sono inclusi i vaccini per i quali è sempre richiesta la segnalazione di tutte le reazioni avverse. Da non dimenticare che, ai fini della segnalazione, non è richiesta la certezza del legame della reazione osservata con i farmaci assunti, ma il semplice sospetto della correlazione tra farmaco e reazione osservata. Sarà la successiva analisi dei dati provenienti dalla somma di tutte le segnalazioni che consentirà di ottenere maggiori informazioni relative al profilo di sicurezza dei farmaci e l'individuazione di eventuali segnali di allerta e di rischio.

L'introduzione dell'elenco dei medicinali da sottoporre a monitoraggio intensivo rappresenta un'importante iniziativa nell'ambito dell'attività di farmacovigilanza, il cui corretto funzionamento dipende dalla cooperazione di tutti gli utenti coinvolti (medici, farmacisti, infermieri e pazienti) e da una maggiore sensibilità nei confronti della segnalazione delle sospette reazioni avverse a farmaci.

FARMACOVIGILANZA news



Autorizzazione Tribunale di Brescia n. 4/2003 del 24/01/2003

Direttore editoriale: Nello Martini

Direttore responsabile: Sabrina Smerrieri

Caporedattore: Mauro Boldrini

Redazione: Pasqualino Rossi, Carlo Tomino, Antonio Addis, Laura Sottosanti, Roberta Coppari, Cristina Pintus, Maria Rosa Luppino, Linda Pierattini, Francesca Rocchi, Valeria Severi, Carlo Buffoli

Editore: Intermedia - Via Malta 12B, 25124 Brescia
Via C. Morin 44, 00195 Roma - Tel. 06.3723187
e-mail: farmacovigilanzanews@intermedianews.it

Stampa e spedizione: Grafo Spa, Brescia

