

Fondamenti di Farmacovigilanza

DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DI REAZIONE AVVERSA A FARMACO



EVENTO AVVERSO *“qualsiasi avvenimento sfavorevole che si verifica in concomitanza temporale con un trattamento farmacologico senza tuttavia implicare un nesso causale con la terapia”*

REAZIONE AVVERSA *“una risposta ad un farmaco che sia nociva e non desiderabile e che si verifichi ai dosaggi normalmente impiegati nell’uomo per la profilassi, la diagnosi, o per la terapia di malattie, oppure per modificare funzioni fisiologiche”*
(WHO, 1972)

Reazione Avversa a Farmaco (ADR)

Qualsiasi risposta nociva e non voluta ad un medicinale, che si verifichi a dosi normalmente somministrate, nei casi di **sovradosaggio**, uso **off label**, **abuso e errori** nella gestione del medicinale stesso in fase **di prescrizione** o **di assunzione**, inclusi gli **insuccessi terapeutici**.

DIRETTIVA EUROPEA 2010/84/UE del 15 dicembre 2010
(in vigore da luglio 2012)

che modifica la direttiva 2001/83/CE relativo ai medicinali per uso umano

(recepita in Italia con Decreto Interministeriale del 30 aprile 2015)

EVENTO AVVERSO
non implica causalità



DIAGNOSI



REAZIONE AVVERSA
implica un nesso di
causalità



Evento avverso  Reazione avversa

Causality assessment



Relazione temporale fra farmaco ed insorgenza dell'evento indesiderato

Il **criterio cronologico** è di gran lunga quello più importante, quello più ovvio e quello meno opinabile per collegare l'evento al farmaco.

Un evento compare dopo alcuni minuti o ore dalla somministrazione del farmaco, vi è una buona probabilità che esso sia imputabile al farmaco.

Se l'intervallo è di alcuni giorni o settimane, la probabilità che il farmaco ne sia la causa dipenderà dall'evento.



Caratteristiche e classificazione delle ADR Specificità

Le ADR non hanno alcun carattere di specificità e possono interessare qualsiasi organo ed apparato (multisistemicità)

La cefalea , la cui eziologia può andare dalla tensione muscolare alla patologia oculare, dall'ipertensione all'uso di un nitroderivato

Le eruzioni cutanee, possono essere riconducibili ad una reazione allergica o al contatto con detersivi o altre sostanze chimiche, ma che possono essere anche conseguenti ad una terapia farmacologica in atto

la piroisi può essere causata da stress, da consumo di bevande alcoliche, caffè, ma anche dall'assunzione di farmaci

Caratteristiche e
classificazione
delle ADR
Specificità

Tra gli esempi di multisistemicità si ricordano:

l'assunzione di un FANS, che può dar luogo a disturbi gastroenterici, ma anche cutanei, epatici, renali e cardiovascolari

L'assunzione di un ACE inibitore, che può provocare reazioni cutanee, ma anche tosse o angioedema

**Tipi di ADR in base alla natura
(Rawlins, Thompson)**

Classe	Caratteristica	Aspetti	Esempi
A: Augmented	Dose-dipendenza	Connessa all'azione farmacologica (effetto tossico, effetto collaterale)	Disturbi del ritmo da digossina, cefalea da nitroderivati
B: Bizarre	Dose-indipendenza	Indipendenza dall'azione farmacologica (su base allergica, idiosincrasica o immunologica), inaspettate ed imprevedibili	Ipertemia maligna da alotano, shock anafilattico da penicilline, anemie emolitiche in pazienti con deficit G6PD, aplasia da ticlopidina
C: Chronic o continuous	Dose e tempo-dipendenza	Dipendente dall'accumulo o dall'uso cronico del farmaco	Insufficienza renale da FANS, depositi corneali da amiodarone
D: Delayed	Effetto ritardato	Insorge dopo un certo periodo di tempo e/o quando il farmaco è assunto per un certo tempo	Discinesia tardiva da antipsicotici, carcinoma cervice uterina in figlie di assuntrici di DES, talidomide e focomelia
E: End	Da sospensione della terapia	Compare alla sospensione di un farmaco assunto per periodo prolungato, ADR nota	Soppressione asse ipofisi-surrene da glucocorticoidi, IMA da betabloccanti, sindrome astinenza da oppioidi
F: Failure	Da fallimento della terapia	Consequente a un trattamento inefficace (spesso da interazione tra farmaci)	Contraccettivi orali - iperico , crisi ipertensiva da controllo insufficiente della pressione arteriosa con ipertensivi

Esempio di reazione di tipo E

ADR di tipo E - Astinenza da quetiapina (Thurstone e Alahi, modificato)¹⁸¹

Una donna schizofrenica di 21 anni venne ricoverata per il peggioramento del quadro clinico (frustrazione e idee suicide). Assumeva quotidianamente benztropina, aloperidolo e quetiapina, che furono sospesi al ricovero e sostituiti con fluoxetina e risperidone. La paziente divenne diaforetica 20 ore dopo la sospensione del regime terapeutico pre-ricovero e accusò cefalea fotofobica, nausea, vomito e nervosismo, tachicardia e ipotensione ortostatica 36 ore dopo.

Sospettando una crisi di astinenza da quetiapina, le furono somministrati quetiapina e prometazina, con risoluzione dei sintomi in un'ora.

Successivamente la paziente fu posta in trattamento con quetiapina in associazione a fluoxetina e risperidone, senza accusare altri effetti collaterali simili. La paziente aveva riferito di aver avuto precedenti episodi analoghi in seguito alla sospensione volontaria di quetiapina. Ogni volta i sintomi si erano risolti entro un'ora dalla riassunzione del farmaco.

Commento

La rapida risposta al rechallenge e l'anamnesi positiva per sintomi da astinenza da sospensione di quetiapina rendono probabile l'attribuzione di causalità. Inoltre, le caratteristiche dell'evento sono compatibili con l'attività farmacologica della quetiapina: azioni sui sistemi adrenergico, dopaminergico e colinergico.

Esempio di reazione di tipo F

ADR di tipo F - Una gravidanza indesiderata (Schwarz et al, modificato)¹⁶⁷

Una donna di 36 anni si presentò al ginecologo sospettando una gravidanza inaspettata, che venne confermata dall'ecografia, nonostante riferisse di assumere in maniera continuativa da oltre un anno una combinazione di estradiolo e dienogest. La paziente soffriva di depressione (per cui, dopo un tentativo di suicidio, negli ultimi anni aveva assunto antidepressivi triciclici) e da un paio d'anni anche di ipercolesterolemia (trattata con fluvastatina 20 mg/die). Circa 3 mesi prima della gravidanza aveva sostituito l'antidepressivo con un farmaco da banco a base di iperico (1700 mg/die) e, tranne l'estroprogestinico, non assumeva altri farmaci.

Commento

*L'iperico (*Hypericum perforatum*) è un rimedio erboristico con attività nella depressione di grado lieve/medio e, in quanto naturale, è spesso considerato più sicuro degli antidepressivi di sintesi. Esso induce però la p-glicoproteina d'efflusso e il CYP3A4⁴⁴ e riduce, pertanto, i livelli plasmatici dei farmaci che ne sono substrato⁶¹ (vedi tabella 5 e par. 4).*

L'etinilestradiolo è substrato della p-glicoproteina e del CYP3A4.^{11,54}

Pertanto l'evento avverso "gravidanza", come risultato di un'interazione, è compatibile con le conoscenze disponibili sull'iperico (attività induttrice) e sull'estradiolo (substrato).

TABELLA 2 Classificazione delle ADR in base alla frequenza

Frequenza	Esempi
Molto frequente >1/10	Ipoglicemia da antidiabetici orali; edema da glitazoni; disfunzione renale da ciclosporina
Frequente >1/100 e <1/10	Mialgia da statine; tosse da ACE inibitori; emorragia da anticoagulanti orali; disturbi gastrointestinali da FANS
Infrequente >1/1.000 e <1/100	Miopatia e aumento degli enzimi epatici da statine; ipotensione ortostatica da alfabloccanti
Rara >1/10.000 e <1/1.000	Rabdomiolisi da statine; angioedema da ACE inibitori; mialgia da inibitori di pompa protonica; epatotossicità da statine; perdita dell'udito da fluorochinoloni
Molto rara <1/10.000	Rottura del tendine di Achille da fluorochinoloni; osteonecrosi della mandibola da bifosfonati

Classificazione delle ADR in base alla frequenza



Classificazioni delle ADR in base alla gravità

I termini "severità" e gravità" sono spesso usati in ambito sanitario come sinonimi, ma nel contesto dei sistemi di farmacovigilanza rappresentano due concetti diversi:

- **La gravità** (la rilevanza) di una condizione clinica è definita con il termine di *seriousness* (es. infarto miocardico lieve, moderato o severo).
- **L'intensità** (la severità) trova il suo corrispettivo nel termine *severity* (es. *onicomicosi severa*)

Ai fini della farmacovigilanza va valutata la gravità/seriousness, che deve tener presente anche le conseguenze cliniche per il paziente o le azioni intraprese in seguito alla comparsa di eventi pericolosi per la sua vita. Ai fini di una **segnalazione spontanea** l'elemento rilevante è la **gravità** di una ADR, non la sua severità.



GRAVITA'

Le segnalazioni di ADR hanno un proprio peso in relazione alla gravità del danno provocato

Il criterio di gravità non è stabilito su base soggettiva, per cui non hanno senso le affermazioni *media gravita, gravità moderata ecc....*

Una reazione avversa é definita grave se:

- E' fatale
- Ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione
- Ha provocato invalidità grave o permanente
- Ha messo in pericolo la vita del paziente

Sono da considerare reazioni gravi anche le anomalie congenite e i difetti alla nascita in neonati le cui madri hanno assunto i farmaci sospetti in gravidanza.



GRAVITA'

La reazione è grave anche quando:

- riguarda un evento clinicamente rilevante (lista IME Important Medically Event);
- viene riportata la mancanza di efficacia per alcuni prodotti come farmaci salvavita, contraccettivi, vaccini;
- È riconducibile ad una delle seguenti SOC :
 - disturbi congeniti, familiari e genetici
 - neoplasie benigne, maligne e non specificate (inclusi cisti e polipi)
 - infezioni e infestazioni

Un'ADR viene definita **INATTESA** quando (D.Lgs 8 aprile 2003 n.95 e D.Lgs 12 dicembre 2003)

- per quella reazione avversa non sono previsti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto la natura, la gravità o l'esito

“Sono incluse le reazioni di classe menzionate nel RCP, ma non specificamente descritte per il prodotto in oggetto”
Eudralex Vol 9A

Classificazione delle ADR in base alla loro prevedibilità/evitabilità

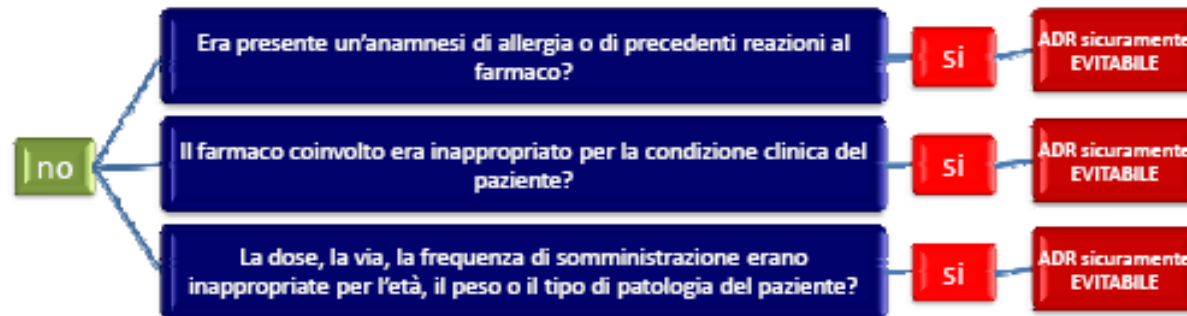
Alcune ADR possono essere evitate ed in base a ciò sono state suddivise in:

- **Certamente evitabili:** reazioni note e documentate chiaramente in letteratura e reazioni dovute ad un trattamento farmacologico non appropriato in base alle attuali evidenze di buona pratica clinica
- **Potenzialmente evitabili:** reazioni che avrebbero potuto essere evitate conoscendo le possibili interazioni tra farmaci
- **Inevitabili:** reazioni che non avrebbero potuto essere evitate utilizzando le conoscenze scientifiche disponibili

Evitabilità della reazione avversa

Algoritmo per stabilire se una reazione avversa è evitabile

Sezione A



Se tutte le risposte sono negative si passa alla sezione B

Evitabilità della reazione avversa

Algoritmo per stabilire se una reazione avversa è evitabile

Sezione B

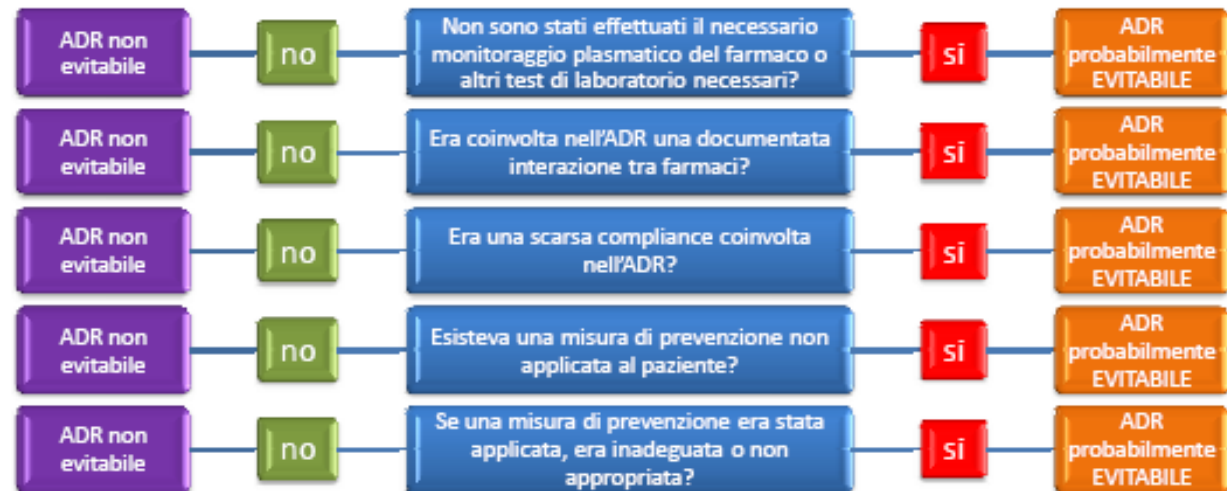


TABELLA 3 Esempi di eventi avversi prevedibili*

Farmaco	Errore terapeutico	Evento avverso
Penicilline, macrolidi	Somministrazione a pazienti con storia di allergia nota o scarsamente documentata	Reazioni allergiche; rash
Warfarin, eparina	Somministrazione nonostante la positività del test per il sangue occulto o in assenza di monitoraggio terapeutico	Emorragia; incremento dell'INR (International Normalized Ratio)
Analgesici oppioidi	Sovradosaggio	Sedazione eccessiva; ipotermia; depressione respiratoria
Oppioidi, benzodiazepine, antidepressivi triciclici, neurolettici	Uso concomitante di svariati farmaci psicotropi	Sedazione eccessiva; ipotermia; confusione

* Da Kanjanarat et al, modificata. ¹⁰⁰

fine

