



# FOCUS



REGIONE DEL VENETO

## farmacovigilanza

➤ M A R Z O 2 0 1 0 ◀

### Pandemia H1N1: buone notizie dalla farmacovigilanza

*Ugo Moretti, Centro Regionale di Farmacovigilanza Regione Veneto  
Giovanna Zanoni, Programma Regionale Canale Verde*

**S**criviamo questo articolo alla fine di gennaio quando l'ondata pandemica è ormai passata. Gli esperti epidemiologi ritengono che questa pandemia legata al virus H1N1 potrebbe concludersi classificandosi tra le più miti tra quelle finora documentate dalla medicina moderna.

La vaccinazione ha seguito l'andamento della pandemia. Sono state somministrate quasi 900.000 dosi di vaccino con una copertura vaccinale di circa il 9% della popolazione, valore che varia in funzione dell'offerta vaccinale che è stata diversa nelle differenti categorie a rischio ([www.epicentro.iss.it](http://www.epicentro.iss.it)). Ricordiamo che in Italia è stato utilizzato un unico vaccino influenzale pandemico, il Focetria®.

Questi dati hanno fatto sorgere forti polemiche sulle misure prese per affrontare la pandemia. Le accuse variano da una reazione eccessiva da parte delle autorità sanitarie (in primis l'OMS) alle ipotesi di una "cospirazione" condotta dalle grosse case farmaceutiche produttrici del vaccino ai danni dei cittadini. Non rientra negli scopi di questo articolo affrontare questa tematica e rimandiamo ai tanti articoli della letteratura scientifica al riguardo. Ci vorremmo invece soffermare su un aspetto che ha funzionato e bene: la sorveglianza delle sospette reazioni avverse da vaccino pandemico.

Il sospetto e la diffidenza che molti degli italiani hanno avuto nei confronti del vaccino pandemico riguardavano soprattutto le possibili reazioni avverse. Le paure erano in larga parte immotivate, per esempio quelle legate alla presenza di squalene, sostanza dal nome certamente infelice ma che è presente nel fegato di molti specie animali (uomo incluso) e che viene utilizzato come adiuvante nei vaccini per incrementare la risposta del sistema immunitario.

Il Programma nazionale di farmacovigilanza, approntato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) già prima dell'estate scorsa, prevedeva una fase di formazione e stimolo della

segnalazione da parte degli operatori sanitari e una sorveglianza settimanale delle segnalazioni di reazioni avverse ricevute in collaborazione con i Centri regionali di farmacovigilanza. Sul sito web dell'AIFA ([www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)) è possibile trovare settimanalmente l'aggiornamento sui dati relativi alle segnalazioni inserite.

Alla fine di gennaio 2010 sono state raccolte in Italia 1.173 segnalazioni di ADR da vaccino pandemico. L'andamento delle segnalazioni ha ricalcato quello della pandemia, con un picco di 160 segnalazioni/settimana all'inizio di novembre e un secondo picco di 90 alla fine di gennaio.

Il tasso di segnalazione (numero di segnalazioni/10.000 dosi) in Italia è stato di 13,2 (vedi tabella a pag. 6), sicuramente più elevato rispetto al tasso medio di segnalazione per i vaccini. Questa differenza è probabilmente legata alla particolare attenzione prestata dagli operatori sanitari nell'ambito del programma di sorveglianza. Va anche sottolineata l'ampia differenza tra regioni, con picchi di segnalazioni in Friuli Venezia Giulia e Liguria.

La distribuzione per età e sesso rispecchia quella dei soggetti sottoposti alla vaccinazione: il 57% delle segnalazioni è riferito a donne, la fascia di età maggiormente segnalata è quella tra i 18 e i 64 anni (78%) seguita da quella tra i 2 e gli 11 anni (13%) e tra i 12 e i 17 anni (5%). Poche le segnalazioni negli anziani (2%) mentre 29 sono le segnalazioni in donne gravide (secondo e terzo trimestre di gravidanza). La maggior parte delle segnalazioni riporta reazioni non gravi e attese quali reazioni locali (dolore o gonfiore in sede di iniezione) e sistemiche (cefalea, febbre, dolori articolari e muscolari, astenia). Solo il 10% delle segnalazioni riporta reazioni gravi o comunque rilevanti. Tra le reazioni attese e gravi ci sono 2 casi di shock anafilattico, 9 casi di convulsioni (in pazienti epilettici), un caso di sindrome di Guillain Barré e uno di sindrome di Miller Fisher, considerata una variante della sindrome di Guillain Barré, questi ultimi entrambi provenienti dalla Toscana. La sindrome di Guillain Barré è una grave ma rara reazione associata anche al vaccino influenzale stagionale per la quale è stata richiesta una specifica sorveglianza da parte degli organismi internazionali di controllo sulla sicurezza dei vaccini.

Tra gli eventi segnalati due sono stati i casi fatali, un infarto del miocardio in un uomo di 49 anni in Puglia e una meningoencefalite acuta in un soggetto di 64 anni in

>> segue a pagina 5

#### Sommario

- 2 **Attenzione alle reazioni avverse da mezzo di contrasto**
- 3 **Soffre il fegato con i glitazoni**
- 4 **Il bugiardino dei farmaci lontano dai bisogni dei cittadini**
- 5 **Il ritiro della sibutramina deve insegnare qualcosa**

**Compilate il questionario online nel sito**  
[www.sfm.univr.it/it/Focus/index.htm](http://www.sfm.univr.it/it/Focus/index.htm)

# La tossicità dei mezzi di contrasto endovena usati nelle tecniche di *imaging*

La prescrizione di un esame deve avere sempre una chiara indicazione per non esporre il paziente inutilmente ai possibili effetti avversi, spesso trascurati ma gravi, da mezzo di contrasto.

I mezzi di contrasto endovena sono usati quotidianamente e con sempre maggiore frequenza nei pazienti in ospedale e negli ambulatori di radiodiagnostica per esami che usano radiazioni ionizzanti (come tomografia computerizzata, angiografie, urografia), campi magnetici (risonanza magnetica) e, in minor misura, ultrasuoni (ecografia con contrasto a microbolle gassose di aria o gas inerte per migliorare la visualizzazione vascolare). Cresce anche la numerosità e l'età dei pazienti esposti a esami contrastografici per un preciso inquadramento diagnostico: per esempio angioTC polmonare per la diagnosi di tromboembolia, angiografie arteriose propedeutiche a interventi di rivascolarizzazione, TC total body per stadiazione oncologica, TC, RM e angio-RM per indagini sul sistema nervoso centrale.

I mezzi di contrasto sono a tutti gli effetti farmaci che vengono introdotti nell'organismo, tuttavia non essendo sostanze terapeutiche raramente vengono trattati in testi, prontuari o banche dati di farmacologia clinica a uso del medico pratico, specie in riferimento alle reazioni avverse e alle possibili interazioni. Anche importanti testi di riferimento internazionale come

il *Goodman Gilman* e prontuari come il *British National Formulary e BNF for children* non ne fanno alcuna menzione. Viceversa l'argomento è analizzato ampiamente in trattati come *Meyler's Side Effect of Drugs, 2006, 15° edizione*, e banche dati online farmacologiche - come *Micromedex*, che include *Martindale 2010* - e cliniche - come *Up to Date, 2010* e *Dynamed, 2010*.

La possibilità di reazioni avverse, acute e non acute, su base tossica diretta (locale, come per stravasamento extravascolare, o su particolari organi e apparati, per esempio la nefrotossicità) o idiosincrasica, se pur non frequente è nota da tempo per i mezzi di contrasto iodati usati per le radiografie (TC compresa). Per quanto riguarda gli stravasamenti va sottolineato che nella maggioranza dei casi sono di lieve entità e temporanei, con eritema e dolore localizzato, in relazione allo stravasamento di piccoli volumi; tuttavia in alcuni rari casi lo stravasamento di grossi volumi può provocare lesioni gravi come ulcerazioni.<sup>1,2</sup>

## Mezzi di contrasto iodati

I mezzi di contrasto iodati (che assorbono i raggi X) sono classificati sulla base delle loro caratteristiche fisiche e chimiche. Nella pratica clinica si differenziano sulla base della loro viscosità e osmolarità. Reazioni avverse gravi acute (pochi minuti dopo l'introduzione del contrasto), se pur rare, sono sempre possibili. Benché queste reazioni possano avere le stesse manifestazioni delle reazioni anafilattiche, esse non sono vere reazioni di ipersensibilità IgE mediate.<sup>3</sup> Infatti una sensibilizzazione precedente non è necessaria, né la reazione si ripete sempre nello stesso paziente. Oggi sono preferiti per la minor tossicità composti iodati non ionici a bassa osmolarità, monomeri quali ioexolo (*Omnipaque®*), ioversolo (*Optiray®*), iopromide (*Ultravist®*), iopamidolo (per esempio *Iopamiro®*) o dimeri come iodixanolo (*Visipaque®*).

## Mezzi di contrasto paramagnetici

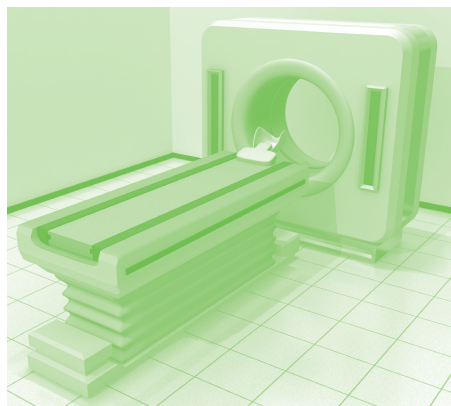
Per esami di risonanza vengono usati mezzi di contrasto paramagnetici (con-

tenenti gadolinio o manganese) e superparamagnetici (contenenti composti di ferro). I più usati sono quelli contenenti gadolinio. In Italia i mezzi di contrasto a base di gadolinio sono: gadodiamide (*Omniscan®*), acido gadobenico (*Multihance®*), gadobutrolo (*Gadovist®*), gadofosveset (*Vasovist®*), acido gadopentetico (*Magnevist®*), acido gadoterico (*Dotaren®*), gadoteridolo (*Prohance®*) e acido gadoxetico (*Primovist®*). Anche per i mezzi di contrasto paramagnetici contenenti gadolinio è stata segnalata la possibilità di nefrotossicità acuta,<sup>4</sup> come per i composti iodati per radiografia. Inoltre, particolarmente in pazienti nefropatici, dopo esposizione a gadolinio è stata descritta la possibilità di sviluppare una fibrosi sistemica nefrogenica, con alterazioni simil sclerodermiche della pelle, dei tessuti connettivi e di altri organi, talora a evoluzione fatale.<sup>5,6</sup> Per quest'ultima reazione avversa è stato ipotizzato un rilascio di ioni liberi tossici di gadolinio.

## Come comportarsi in pratica

Dal punto di vista della pratica clinica è fondamentale, accingendosi a prescrivere un esame con contrasto per via endovenosa, avere informazioni su eventuali pregresse reazioni avverse (lievi o gravi, acute o subacute, cutanee o generali) avvenute in precedenti esami dopo introduzione di mezzo di contrasto. Non vanno trascurate condizioni patologiche in atto o antecedenti (per esempio asma bronchiale, allergie alimentari o a farmaci) che possono predisporre a reazioni indesiderate. Va sempre raccolta, quando possibile, un'accurata anamnesi farmacologica. Ugualmente importanti sono un attento esame clinico del paziente e la valutazione di alcuni parametri di laboratorio, quali funzionalità renale, epatica, tiroidea, emocoagulativa ed elettroforesi proteica del siero. Ovviamente la prima considerazione da fare, anche in relazione ai possibili rischi, è la reale utilità dell'esame. Particolari condizioni predisponenti, come una preesistente insufficienza rena-

>>> segue a pagina 3





## Glitazoni ed epatotossicità

Si rafforzano le prove che il rosiglitazone e il pioglitazone possano causare epatotossicità. Analizzando il database dell'FDA-AERS sono stati individuati 21 casi di insufficienza epatica causati tra il 1997 e il 2006 dai due glitazoni senza particolari differenze. L'età media dei pazienti con epatotossi-

cità era di 66 anni e la durata media della terapia di 9 settimane. Alcuni casi si sono verificati anche a dosi medio-basse. Nell'85% dei casi l'esordio della tossicità è stato acuto (definito come entro 26 settimane dall'inizio della terapia). Il tasso di mortalità è stato dell'81% e solo il 14% dei casi si è risolto spontaneamente.

Questi dati si sommano ai dubbi, ancora non risolti, circa i rischi

cardiovascolari e di fratture ossee dei glitazoni (vedi FOCUS STORY). Rischi che non sembrano avere inciso sul dato di prescrizione di questi farmaci. Infatti se si confrontano i dati OSMED dei primi 9 mesi del 2009 con quelli del 2008 si osserva un ulteriore aumento di prescrizioni (+22,0%) rispetto a quello già riscontrato tra il 2008 e il 2007 (+71,8%), nonostante i glitazoni siano considerati un'opzione di

terza scelta per il trattamento del diabete di tipo 2. Questi casi di epatotossicità non sono da sottovalutare. Vedremo se e in quale misura influenzeranno il dato di prescrizione.

Pharmacol Drug Saf 2009; 18:1238-43.

### FOCUS STORY

Il ruolo dei glitazoni oggi fra ombre e luci (FOCUS, dicembre 2009)

>> segue da pagina 2

le, la disidratazione, terapie diuretiche, l'uso di farmaci che possono causare tossicità renale (per esempio FANS o ACE inibitori che vanno sospesi prima dell'esame) devono essere attentamente valutate, soprattutto per la prevenzione (o l'aggravamento) della nefrotossicità. A questo scopo è obbligatorio considerare in ogni paziente che deve essere sottoposto a esame con contrasto per via endovenosa non solo la creatininemia, ma anche il GFR (filtrato glomerulare), che molti laboratori forniscono insieme. Sopra i 60 ml/min il contrasto può essere eseguito con sicurezza, sotto i 30 ml/min è controindicato, così come il contrasto paramagnetico per la risonanza.

Occorre prestare particolare cautela anche per le interazioni con altri farmaci (per esempio metformina da sospendere prima o al momento dell'esame e fino a 48 ore dopo).

### Quali trattamenti

Non esistono trattamenti farmacologici certi per la prevenzione della nefropatia da contrasto,<sup>7,8</sup> sebbene siano state proposte diverse molecole tra cui bicarbonato di sodio, acetilcisteina, calcioantagonisti, teofillina, antagonisti del recettore dell'endotelina. Più importante sembra una accurata idratazione prima dell'esame e la sospensione, come detto sopra, di farmaci potenzialmente in grado di peggiorare la funzionalità renale.

Reazioni idiosincrasiche acute gravi (per esempio shock, sincope, aritmie cardiache ventricolari, broncospasmo, orticaria) vanno riconosciute e trattate tempestivamente, ricordando che anche il pre trattamento con antistaminici e corticosteroidi nei casi a rischio non fornisc

Mezzi di contrasto	N. segnalazioni	N. segnalazioni ADR gravi (%)	N. decessi (%)
Iodati a bassa osmolarità	1.995	472 (23,7%)	23 (1,2%)
Paramagnetici per risonanza magnetica	279	61 (21,9%)	7 (2,5%)
<b>Totale</b>	<b>2.274</b>	<b>533 (23,4%)</b>	<b>30 (1,3%)</b>

Segnalazioni di reazioni avverse a mezzi di contrasto iodati a bassa osmolarità e paramagnetici per risonanza magnetica presenti nel database GIF

sce un sicura protezione. In ogni caso è opportuno concordare con il medico interventista, generalmente il radiologo, che effettuerà l'esame la corretta indicazione all'esame contrastografico sulla base delle informazioni cliniche.

### Le segnalazioni nel database GIF

Nella banca dati del Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza al 30 giugno 2009 erano presenti 2.274 segnalazioni di reazioni avverse alle due categorie di mezzi di contrasto prese in considerazione nell'articolo (vedi tabella), con una percentuale di reazioni gravi del 23% circa.

Sia per i mezzi di contrasto iodati sia per quelli a base di gadolinio per risonanza magnetica le reazioni più segnalate come causa di morte sono state lo shock anafilattico e l'arresto cardiaco o cardiorespiratorio.

Per entrambe le classi le reazioni avverse sono state per la grande maggioranza a carico della cute, dell'apparato cardiovascolare e respiratorio. Pochissime sono le segnalazioni a carico dei mezzi di contrasto iodati ad alta osmolarità (n= 21) così come quelle per i superparamagnetici a base di ferro (n= 7), indice dello scarso utilizzo di tali composti. Poche

anche le segnalazioni per i composti utilizzati nell'ultrasonografia (n= 22), anche se va sottolineato che sono quasi tutte gravi (>70%) tra cui un decesso. Secondo i dati di letteratura l'incidenza di qualsiasi reazione avversa da mezzi di contrasto iodati è del 15% e la maggior parte di queste reazioni sono lievi e non richiedono trattamento.<sup>3</sup>

**Daniele Busetto**

UO Medicina generale,

Ospedale di Vicenza, Azienda ULSS 6

### Ringraziamenti

Si ringraziano per le informazioni fornite sull'uso dei mezzi di contrasto: Vittore Pinna, direttore dell'Istituto di Neuroradiologia, e Giuseppe Mansi, radiologo interventista nell'UO di Radiologia, Ospedale di Vicenza, Azienda ULSS 6, Vicenza

### Bibliografia

1. Bollettino SIFO 2003;49:4.
2. Radiology 2007;243:80-7. CDI □□□
3. www.emedicine.medscape.com/article/422855-overview (accesso il 10.1.2010).
4. Medical Letter, edizione italiana 2007;15:60.
5. J Am Acad Dermat 2007;56:27-30. CDI □□□
6. Kidney Int 2007;72:260-4.
7. www.ebscohost.com/dynamed (accesso l'11.1.2010).
8. www.uptodate.com (accesso l'11.1.2010).





## A chi serve il bugiardino?

**A** molti il foglietto illustrativo dei farmaci sembra più garantire l'azienda farmaceutica rispetto a possibili eventi avversi legati al farmaco che non il cittadino che lo usa.

Che cosa può comprendere l'utilizzatore delle informazioni contenute in lunghi elenchi di possibili effetti avversi? Forse può venirgli la tentazione di non prendere il farmaco temendo che gli capitino tutte le disgrazie puntigliosamente elencate.

Quasi sempre il foglietto informativo dei farmaci è di difficile lettura, scritto piccolo e può essere causa di confusione quando non di preoccupazione contenendo numerosi avvisi su possibili quanto improbabili effetti collaterali piuttosto che interazioni con altre terapie di cui evidentemente il cittadino non ha conoscenza. Il tutto in un linguaggio spesso astruso e comunque lontano da quello del paziente tanto da indurre l'Agenzia europea del farmaco (EMA) a introdurre l'obbligo di condurre test di leggibilità: gruppi mirati di pazienti devono dire quanto il bugiardino sia leggibile, chiaro e di facile impiego.

Ciò a fronte di un crescente interesse della popolazione nei riguardi dei problemi di salute. Nel 2008 la ricerca "Popolazione italiana e modelli di assunzione delle informazioni sul farmaco", realizzata da Added Value Italia su un campione di 1.000 cittadini rappresentativi della popolazione italiana, ha rilevato come il 70% delle persone si informino sui temi di salute; il 41%, principalmente donne (35-54 anni) o persone con scolarità medio-alta/alta, lo fa con regolarità attraverso Internet (32%),

amici o parenti (28%), trasmissioni radiotelevisive (23%), leggendo quotidiani e inserti specializzati (17%), utilizzando almeno 3 canali informativi su quattro. Sempre secondo la ricerca il 70% della popolazione leggerebbe le informazioni sui farmaci se il Ministero della salute o un altro organismo pubblico le distribuisse. Il 33% della popolazione ha acquisito informazioni sul farmaco anche dopo la prescrizione del medico e di questi ben il 77% ha letto il foglietto illustrativo. Amici e parenti, il farmacista e la navigazione su Internet sono risultati gli ulteriori canali informativi utilizzati.

### L'indagine di Altroconsumo

Comprendere il contenuto del bugiardino dovrebbe essere un modo per salvaguardare la propria salute, ma l'ostacolo, come detto, è la leggibilità. Tra l'altro è sorprendente che lo stesso farmaco abbia foglietti illustrativi diversi nei vari Paesi europei. Un'inchiesta di Altroconsumo<sup>1</sup> condotta nel 2007 in Belgio, Italia, Portogallo e Spagna sui foglietti illustrativi di 18 farmaci tra i più venduti in Europa con lo stesso nome ha infatti rilevato la presenza di indicazioni differenti per gli stessi medicinali nei quattro Paesi oggetto dell'indagine, oltre che carenze di chiarezza espositiva. Afferma il periodico per la tutela dei consumatori: il foglietto illustrativo è "un'occasione persa per fare arrivare ai consumatori informazioni univoche, chiare e utili per l'assunzione del prodotto, come gli effetti indesiderati, le interazioni con altri farmaci e le dosi di assunzione".

Nell'analisi condotta da Altroconsumo sui foglietti illustrativi dei 18 farmaci venduti in Italia emergono inoltre carenze sulle istruzioni di utilizzo corretto (per esempio in 10 manca la durata massima del trattamento), sulle precauzioni, sull'assunzione temporanea di alcol (presenti solo in 6 su 18). In nessuno dei foglietti compare un numero di telefono da contattare in caso di insorgenza di problemi. Una spia questa di scarsa attenzione alla farmacovigilanza. Per quanto riguarda chiarezza e comprensibilità, per Altroconsumo lo sforzo fatto sui foglietti illustrativi dei farmaci da automedicazione in Italia a parti-

re dal 1997 ha permesso di raggiungere qualche risultato, anche se il lavoro di revisione deve essere completato. I foglietti illustrativi dei farmaci da prescrizione, non sottoposti ad alcuna revisione (tranne che al momento del rinnovo dell'autorizzazione alla commercializzazione o nei casi di problemi di sicurezza), sono talvolta dei veri e propri trattati di medicina in miniatura, del tutto incomprensibili ai più e quindi inutili per il loro scopo primario. Altroconsumo sottolinea come, oltre al foglietto interno, sarebbe utile avere informazioni chiare anche sulla scatola dei farmaci, inserendo i modi d'uso, le avvertenze e simboli grafici chiari e diretti.

In effetti talvolta in passato queste particolari istruzioni per l'uso tendevano a sorvolare su difetti ed effetti indesiderati del farmaco per esaltarne i pregi e l'efficacia, oggi grazie a restrizioni legislative che hanno imposto regole più rigide e anche a una maggiore attenzione dei consumatori nell'assumere farmaci si è forse arrivati a ottenere che siano riportate sul foglietto illustrativo tutte le notizie importanti riguardo al farmaco. Il problema ora è il modo in cui sono riportate.

Attualmente la critica più diffusa è che questi strumenti, rivolti ai consumatori e non in prima battuta agli operatori sanitari, restino comunque incomprensibili anche a una lettura attenta e scrupolosa, sia per la tecnicità delle informazioni, sia per l'accumulo di notizie in così poco spazio. Non far capire è quasi peggio che non dire e ciò giustifica in parte l'appellativo ben noto di "bugiardino", anche se questo in realtà ha tutt'altra origine etimologica. Il termine, secondo l'Accademia della Crusca, sarebbe senese: "si indicava in passato con il termine 'bugiardo' la locandina dei quotidiani esposta fuori dalle edicole". Date le ridotte dimensioni del foglietto illustrativo, si sarebbe optato per il diminutivo "bugiardino".

**Mario Celebrano**

medico di medicina generale, Verona

### Bibliografia

1. SALUTEST 2007;AGO:69.





Per segnale si intende una possibile associazione tra un evento avverso e un farmaco. Per sua natura il segnale basandosi su dati preliminari e non conclusivi (*case report*, prime segnalazioni, eccetera) richiede ulteriori dati per confermare o meno l'associazione causale tra l'evento e il farmaco. Quanto viene pubblicato in questa sezione serve ad attirare l'attenzione e la vigilanza del lettore.

## Aliskiren e aritmie cardiache

Dall'ultima analisi delle segnalazioni di reazioni avverse presenti nel database dell'OMS è emerso un nuovo segnale che mette in relazione l'utilizzo di aliskiren con l'insorgenza di aritmie cardiache. All'11 febbraio di quest'anno il database dell'OMS conteneva 69 segnalazioni di aritmie cardiache da aliskiren. Nella maggioranza dei casi sono state segnalate tachicardie o aritmie non meglio specificate.

Per quanto concerne l'Italia, nel database dell'AIFA all'11 febbraio scorso erano state inserite solo 6 schede sull'aliskiren e nessuna

di queste riportava aritmie cardiache. L'aliskiren, commercializzato in Italia con il nome di Rasilez<sup>®</sup>, è un farmaco antipertensivo (inibitore della renina) nuovo e quindi ancora carente di informazioni relative alla sua sicurezza. Il segnale dell'OMS è un primo allarme, tuttavia va interpretato con molta cautela in quanto le segnalazioni sono ancora poche, carenti di alcuni dati e con diversi fattori confondenti, come per esempio la presenza di più farmaci sospetti. Solo attraverso una continua sorveglianza e contribuendo al sistema della segnalazione delle reazioni avverse si potrà comprendere il reale valore di questo segnale.

## Sibutramina, una storia per riflettere

Il 21 gennaio 2010 l'Agenzia europea dei medicinali (EMA) ha raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti sibutramina.<sup>1</sup> Il giorno successivo l'AIFA ha disposto il divieto di vendita di tali medicinali, con decorrenza immediata, incluse le preparazioni magistrali approntate in farmacia.<sup>2</sup> Eppure i dubbi sulla sicurezza di questo farmaco risalgono a molti anni fa e proprio in Italia era stata già sospesa la sua commercializzazione.

La sibutramina (Reductil<sup>®</sup>, Ectiva<sup>®</sup>) è un farmaco inibitore della ricaptazione della serotonina, della noradrenalina e della dopamina indicato per favorire la perdita di peso nei pazienti obesi e in quelli in sovrappeso con altri fattori di rischio concomitanti come diabete di tipo 2 o dislipidemia.

La storia della sibutramina in termini di farmacovigilanza inizia in Italia dopo soli 11 mesi dalla sua commercializzazione. Infatti nel marzo del 2002 l'allora Commissione unica del farmaco (CUF), su indicazione della Sottocommissione di farmacovigilanza, aveva deciso la sospensione della vendita del farmaco a causa della segnalazione di 50 reazioni avverse, di cui 2 fatali, chiedendo contemporaneamente all'EMA un riesame del profilo di efficacia e sicurezza del prodotto.

L'importante segnale riguardava la cardiotossicità della sibutramina, come sottolineato anche da Focus nel febbraio 2002 (vedi FOCUS STORY) che considerava tale provvedimento di sospensione più che giustificato. Purtroppo il CHMP (il Comitato per i medicinali per uso umano dell'EMA) a conclusione del processo di rivalutazione nel giugno 2002 prese la decisione di mantenere in commercio il farmaco, pur ponendo le seguenti condizioni:

- modifica del Riassunto delle caratteristiche del prodotto;

- invio ai medici di una *dear doctor letter*;
- avvio al più presto dello studio SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Study) già previsto al momento della registrazione ma che non era mai iniziato.

A seguito della decisione dell'EMA l'Italia si era dovuta adeguare ritirando il provvedimento di sospensione al commercio. I risultati ora disponibili dello studio SCOUT, trial controllato e randomizzato in doppio cieco rispetto a placebo in 10.000 soggetti obesi o in sovrappeso con un rischio alto di malattia cardiovascolare, dopo oltre sette anni hanno confermato le preoccupazioni italiane sulla sicurezza della sibutramina. Infatti l'analisi dei dati ha rilevato un aumento del rischio di eventi cardiovascolari gravi, come ictus o infarto, nei pazienti trattati con sibutramina rispetto al placebo.

Per questo motivo, dopo la valutazione delle implicazioni sull'uso di sibutramina nella pratica clinica quotidiana, solo ora il CHMP ha concluso che i rischi dei medicinali contenenti questa molecola sono maggiori rispetto ai loro benefici e ha raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

1. [http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/sibutramine/3940810\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/sibutramine/3940810_en.pdf) (accesso il 16.2.2010).

2. [http://www.agenziafarmaco.it/AREA\\_STAMPA/com\\_stamp\\_078.html](http://www.agenziafarmaco.it/AREA_STAMPA/com_stamp_078.html) (accesso il 16.2.2010).

### FOCUS STORY

La segnalazione spontanea nel 2001 in Veneto-TN, Lombardia ed Emilia Romagna (Focus, febbraio 2002)

>> segue da pagina 1

Campania. Sono riportati inoltre 3 casi di morte intrauterina del feto e un aborto. In tutti questi casi la correlazione temporale con la vaccinazione rende il nesso di causalità vaccino/evento possibile, ma la frequenza non è superiore all'atteso.

Tra le reazioni non presenti in scheda tecnica e quindi da considerarsi inattese sono riportati 9 casi di tachicardia/alterazioni del ritmo cardiaco non legati a reazioni immediate o ansiose, 19 casi di linfadenopatia in diverse sedi e 9 casi di insonnia. Tutte queste reazioni non gravi si sono risolte e non hanno modificato il rapporto beneficio/rischio del vaccino che si è dimostrato buono e in linea con quanto atteso sulla base delle informazioni pre-marketing.

## La situazione del Veneto

Il Veneto è tra le regioni meglio organizzate nella sorveglianza delle reazioni avverse da vaccini. Già da molti anni è attivo nella nostra regione il Programma regionale di consulenza e sorveglianza delle vaccinazioni denominato Canale Verde (<http://prevenzione.ulss20.verona.it/canaleverde.html>), con sede presso il Servizio Autonomo di Immunologia Clinica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona (vedi Focus story). Il Canale Verde ha sempre operato in sinergia con il Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto; la Regione Veneto, anche in questa occasione, è stata molto rapida nel predisporre un piano di sorveglianza specifico per

>> segue a pagina 6

**Tasso di segnalazioni da vaccino pandemico**

	N. dosi somministrate	Copertura vaccinale (%)	N. di segnalazioni	Tasso di segnalazione (segnalazioni/10.000 dosi)
Abruzzo	15.651	7,0	5	3,2
Basilicata	6.190	6,2	5	8,1
Calabria	31.375	9,2	21	6,7
Campania	53.783	5,5	59	11,0
Emilia-Romagna	157.339	21,7	146	9,3
Friuli Venezia Giulia	18.836	9,1	128	68,0
Lazio	34.702	3,7	17	4,9
Liguria	19.749	7,4	122	61,8
Lombardia	151.167	9,3	194	12,8
Marche	29.282	11,2	38	13,0
Molise	2.959	5,6	12	40,6
P.A. Bolzano	5.662	6,8	25	44,2
P.A. Trento	8.156	9,3	8	9,8
Piemonte	26.334	3,5	52	19,8
Puglia	50.771	7,4	15	3,0
Sardegna	17.535	6,2	23	13,1
Sicilia	87.446	10,3	91	10,4
Toscana	51.224	8,2	104	20,3
Umbria	18.839	12,6	13	6,9
Valle d'Aosta	1.132	5,2	0	0
Veneto	79.119	9,7	87	11,0
<b>Totale</b>	<b>890.333</b>	<b>8,9</b>	<b>1.173</b>	<b>13,2</b>

il vaccino pandemico, in linea con quanto previsto dall'AIFA a livello nazionale.

In questo ambito il Centro Regionale di Farmacovigilanza ha creato un sito dedicato agli operatori sanitari ([www.pandemiaveneto.org](http://www.pandemiaveneto.org)) per la compilazione e l'invio della scheda di segnalazione direttamente online e ha coordinato assieme all'AIFA l'analisi dei segnali a livello nazionale, mentre il Canale Verde si è attivato per suggerire esami diagnostici mirati e la conservazione di aliquote di campioni biologici per accertamenti aggiuntivi nei casi di sospette reazioni gravi e di particolare interesse, e ha predisposto una scheda anamnestica pre vaccinale specialistica, per i soggetti con malattie allergiche, fornita su richiesta al personale vaccinatore e ai medici specialisti.

Il tasso di segnalazione di eventi avversi a vaccino pandemico nella Regione Veneto è stato circa 4 volte più elevato del tasso medio di segnalazione degli eventi causato dagli altri vaccini dall'inizio del periodo di sorveglianza, tenendo pre-

sente che il Veneto è, nella segnalazioni di questi eventi, una delle regioni con il più alto tasso di segnalazione. Ma anche in questo caso vale la considerazione sopra riportata della maggiore attenzione a questo vaccino.

Gli eventi avversi gravi segnalati sono stati 6; di questi il Canale Verde ha richiesto documentazione clinica completa e suggerito accertamenti diagnostici per la valutazione dei casi.

**Commento**

Mentre si sta molto discutendo, anche in Italia, sull'effettiva necessità delle misure adottate per affrontare la pandemia influenzale e su che cosa fare delle milioni di dosi di vaccino tuttora disponibili a causa della bassa copertura vaccinale, crediamo che le note certamente positive vengano in questo caso dalla farmacovigilanza. Il sistema della segnalazione spontanea si è dimostrato efficace e, a fronte di quasi 900.000 dosi di vaccino effettivamente somministrate, il tasso di se-

gnalazione è stato alto, anche in regioni dove abitualmente le segnalazioni da vaccino sono poche.

L'analisi dei dati raccolti è stata continua, con un coordinamento tra AIFA e Centri regionali e in accordo a quanto previsto a livello europeo. Il profilo beneficio/rischio del vaccino è stato in linea con quanto atteso e non sono emersi al momento segnali relativi a reazioni gravi e inattese. Naturalmente per un giudizio definitivo occorre attendere l'analisi complessiva a livello europeo e mondiale.

E' auspicabile che quanto di buono fatto per la farmacovigilanza della vaccinazione pandemica possa servire come base per organizzare meglio in futuro tutta la sorveglianza delle reazioni avverse da vaccino. L'esperienza del Veneto in questo ambito crediamo possa servire da riferimento per le altre regioni.

**FOCUS STORY**

Eventi avversi a vaccini notificati nella Regione Veneto  
(Focus, agosto 2003)

**FOCUS farmacovigilanza** indica i conflitti d'interesse (CDI) delle principali fonti di letteratura segnalate secondo questa legenda:

**CDI**  assenza di conflitti d'interesse dichiarati

**CDI**  presenza di lievi conflitti d'interesse dichiarati

**CDI**  presenza di conflitti d'interesse dichiarati e/o fondi da aziende farmaceutiche

**CDI**  presenza di importanti conflitti d'interesse (per esempio firmatari dell'articolo dipendenti di aziende farmaceutiche)

**Focus Farmacovigilanza** Anno XVI - n. 59, marzo 2010

Periodico trimestrale Reg. Tribunale di Verona n. 1841 del 24/07/2009

Proprietà di: Azienda Ospedaliera di Verona e Università degli Studi di Verona

**Direttore responsabile:**

Giampaolo Velo

**Redazione:**

c/o Unità Operativa di Farmacologia Medica, Azienda Ospedaliera

e Università di Verona, Policlinico "G.B. Rossi", p.le L.A. Scuro 10, 37134 Verona

tel: 045 8027147 - 045 8124904; fax: 045 8027452 - 045 8124876

e-mail: [focus@sfn.univr.it](mailto:focus@sfn.univr.it) - sito web: <http://www.sfn.univr.it>

**Comitato di Redazione:**

V. Albanese<sup>2</sup>, C. Barbui<sup>3</sup>, O. Basadonna<sup>2</sup>, S. Belli<sup>3</sup>, F. Binetti<sup>2</sup>, D. Busetto<sup>3</sup>, M. Celebrano<sup>4</sup>, O. Codella<sup>3</sup>, A. Conforti<sup>1</sup>, D. Costantini<sup>1</sup>, F. Del Zotti<sup>4</sup>, P. D'Incau<sup>1</sup>,

M. Donati<sup>1</sup>, P. Dri<sup>7</sup>, G. Dusi<sup>2</sup>, R. Fratton<sup>2</sup>, M. Gangemi<sup>5</sup>, F. Guerrini<sup>4</sup>, R. Leone<sup>1</sup>, L. Magro<sup>1</sup>, P. Minuz<sup>3</sup>, U. Moretti<sup>1</sup>, S. Opri<sup>1</sup>, L. Pellizzari<sup>3</sup>, R. Satolli<sup>7</sup>, M. Vezzani<sup>6</sup>, V. Visentin<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Unità Operativa di Farmacologia Medica, Azienda Ospedaliera e Università di Verona; <sup>2</sup> Farmacisti ASL o ospedalieri; <sup>3</sup> Medici universitari/ospedalieri;

<sup>4</sup> Medici di medicina generale; <sup>5</sup> Pediatra di famiglia; <sup>6</sup> Assessorato alla Sanità, Regione Veneto; <sup>7</sup> Zadig

**Editore:** Zadig, via Calzecchi 10, 20133 Milano

tel: 02 7526131; fax: 02 76113040; e-mail: [segreteria@zadig.it](mailto:segreteria@zadig.it)

**Grafica:** Giovanna Smiriglia - **Stampa:** Tipografia Milani srl, Verona

La riproduzione dei contenuti di *FOCUS farmacovigilanza* è consentita previa citazione della fonte e rispetto dell'integrità dei dati.