

Farmacovigilanza nei DEA:

come la sorveglianza in Pronto Soccorso può migliorare la cultura e limitare il danno in tutto il sistema

Gabrielli Barbara

MECAU Ospedale Sant'Andrea-Vercelli



X congresso nazionale SIMEU-Napoli 20/11/2016

Ore 8:40...La farmacovigilanza



SVEGLIARSI
E
PENTIRSENE.



M.G.L. 69 AA

Triage: Melena da 3 giorni. In terapia domiciliare con dabigatran.
PA: 110/75 mmHg, FC: 70 bpm, SpO2:99%

CODICE VERDE

Valutazione medica: Conferma del motivo dell'accesso in DEA.

Anamnesi patologica remota: recente impianto di PMK per sindrome braditachi con BBDx. Riscontro recente di FA persistente per cui era in programma CVE, sospesa per ripristino spontaneo di RS. Cardiopatia ipertensiva. BPCO. Diabete NID. Obesità. Pregressa tiroidectomia. Pregresse flebiti bilaterali.

Terapia domiciliare: furosemide 25 mg/die, furosemide/Spiroonolattone 25+37 mg/die, amiodarone 200 mg/die, ramipril 2,5 mg/die, bisoprololo 1,25 mg/die, dabigatran 150 mg x 2/die, allopurinolo 150 mg/die, repaglinide 1 mg x 3/die

E.O.: melena all'esplorazione rettale. Obesità. Restante obiettività sistemica nella norma.



M.G.L. 69 AA

CODICE VERDE

Esami ematici: Hb: 7,7→6,5 gr/dl; INR: 2,5; PTT: 78 sec; creat: 1,93 mg/dl; urea: 215 mg/dl

E.G.D.S.: assenza di lesioni

Terapia praticata: Ac. Tranexamico 0,5 gr in 100 NaCl 0.9%; Ceftriaxone 2 gr 1 fl ev, EC 1 Unità

Diagnosi: Melena in paziente in terapia con Dabigatran

Esito: ricovero in Medicina Generale

Colonscopia: diverticolosi del colon sinistro e dolicocolon (esame tollerato fino alla flessura epatica)

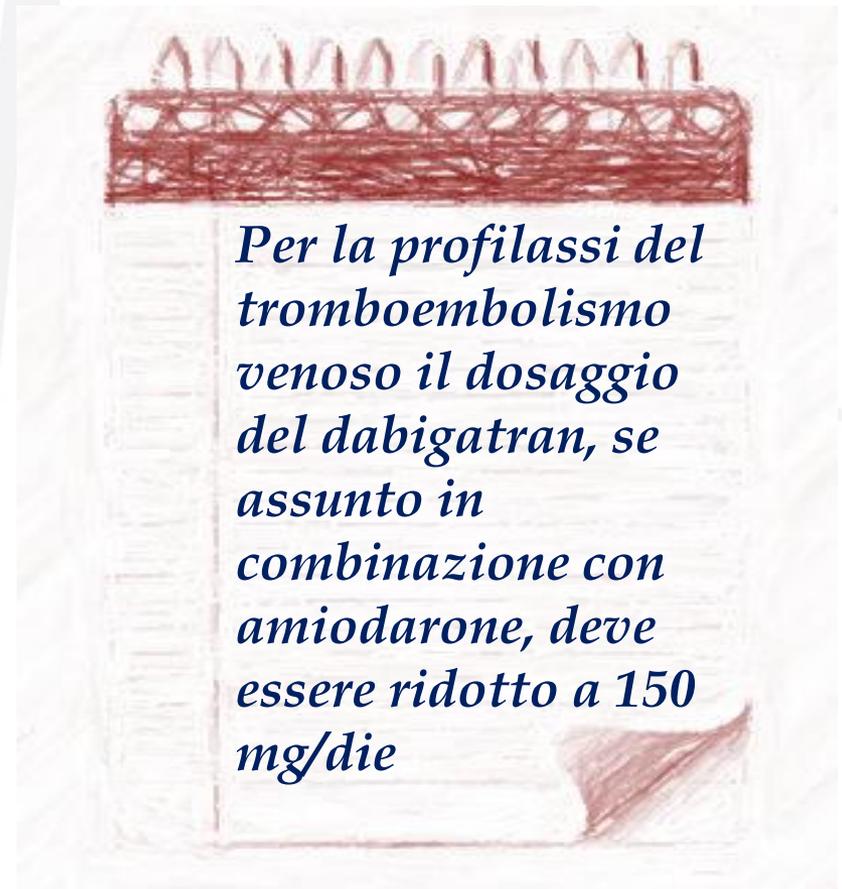
Indicazioni: sospensione temporanea del dabigatran, sostituito con EBPM

Razionale dell'evento

La concomitante somministrazione di **dabigatran** ed **amiodarone** determina un'inibizione della escrezione del dabigatran (mediata dalla glicoproteina P) con aumentato rischio di sanguinamento. L'amiodarone ha lunga emivita, per cui gli effetti dell'interazione si possono manifestare anche a distanza dalla sua sospensione.

Stesso fenomeno si verifica se Dabigatran assunto in combinazione con:

- Ciclosporina
- Claritromicina
- Diltiazem
- Verapamil
- Itraconazolo
- Ketoconazolo
- Chinidina
- Ritonavir inibitore delle proteasi-HIV



Razionale dell'evento

Dabigatran 150 mg (scheda tecnica)

Uso concomitante di Pradaxa con inibitori della P-glicoproteina (P-gp) da deboli a moderati, come amiodarone, chinidina o verapamil (prevenzione di ictus in pazienti con fibrillazione atriale, TVP/PEP)

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di uso concomitante con amiodarone o chinidina (vedere paragrafi 4.4 , 4.5 e 5.2).

Nei pazienti in trattamento sia con dabigatran etexilato che con verapamil, la dose di dabigatran deve essere ridotta a 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). In tal caso Pradaxa e verapamil devono essere assunti insieme.

Dabigatran 110 mg (scheda tecnica)

Uso concomitante di Pradaxa con inibitori della P-glicoproteina (P-gp) da deboli a moderati, come amiodarone, chinidina o verapamil (prevenzione primaria di episodi di tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica)

La dose di Pradaxa deve essere ridotta a 150 mg, assunti una volta al giorno come 2 capsule da 75 mg, in pazienti che ricevano contemporaneamente dabigatran etexilato e amiodarone, chinidina o verapamil (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). In tal caso Pradaxa e questi medicinali devono essere assunti insieme.

Nei pazienti con compromissione renale moderata, che siano contemporaneamente trattati con dabigatran etexilato e con verapamil, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di Pradaxa a 75 mg al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).



M.D. 13 aa

DEA VC 11/11/2016

Triage: assunzione intenzionale di farmaci imprecisati da circa un'ora.
PA: 120/60 mmHg, FC: 110 bpm, SpO2: 100%, GCS: 15

CODICE GIALLO

ECG: Tachicardia sinusale. BBDx con pattern Brugada tipo 1

Valutazione medica: In presenza della madre conferma l'assunzione di scopolamina metilbromuro 10 mg 2 cpr, flecainide 100 mg 5 cpr dopo diverbio in famiglia. Anamnesi patologica remota muta, non allergie. All'esame obiettivo paziente scarsamente collaborante, lieve tachicardia.

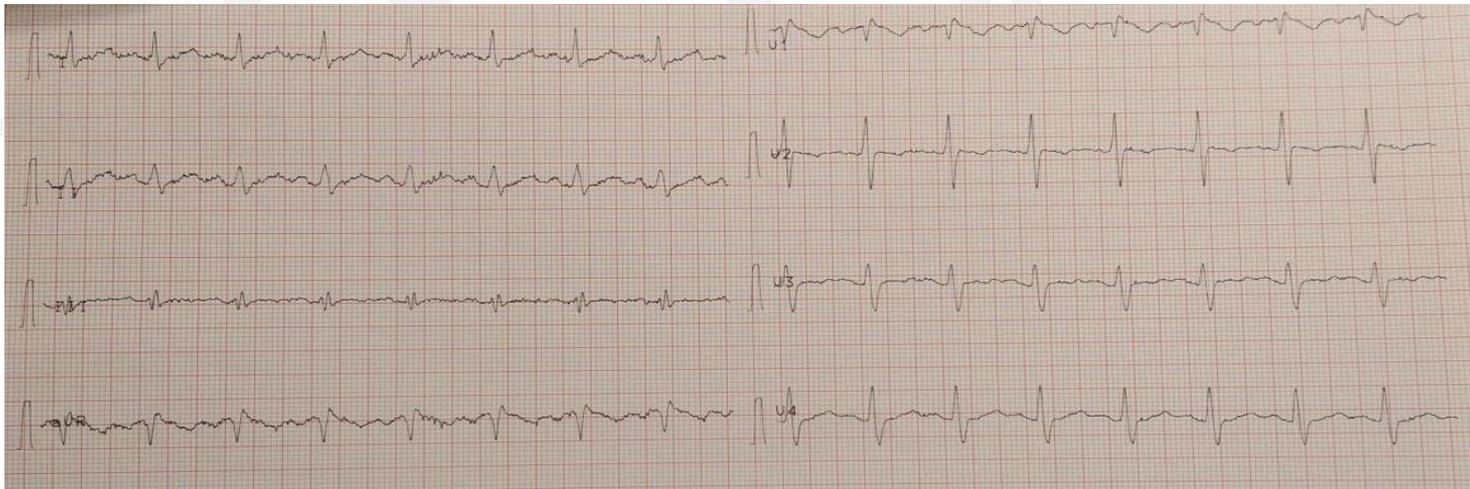


M.D. 13 aa

CODICE GIALLO

Contatto telefonico con CAV di Pavia con indicazioni a terapia con:

- NaHCO₃ 8.4% 100 ml da infondere a 10 ml/min, ripetuto a 30'
- Lavaggio gastrico
- Carbone attivo 30 gr e Magnesio solfato 30 gr via SNG
- Monitoraggio cardiaco continuo in ambiente subintensivo per 72 ore
- Emogasanalisi seriate con pH target tra 7.45 e 7.55 e monitoraggio degli elettroliti



ECG dopo 30'

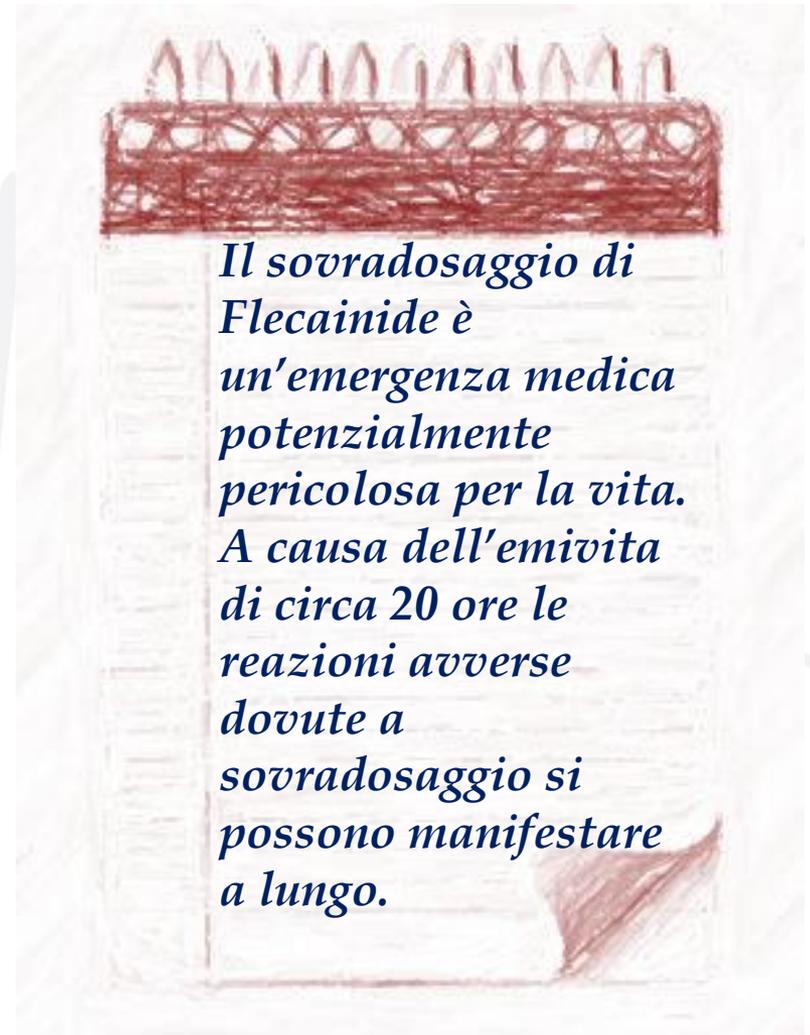
Diagnosi: intossicazione intenzionale da flecainide e scopolamina metilbromuro

Esito: ricovero in UTIC per 72 ore e successivo trasferimento in pediatria (non complicanze durante tutta l'osservazione). Programmato test Ajmalina in elezione.

Razionale dell'evento

La flecainide, come altri farmaci antiaritmici, può avere effetti proaritmici, ovvero scatenare una forma più grave di aritmia, aumentare la frequenza di un'aritmia preesistente o la gravità dei sintomi.

La flecainide rallenta la conduzione cardiaca generando possibile bradicardia e BAV, prolunga l'intervallo QT e allarga il QRS del 12-20%, può generare ACC, smascheramento di una pre-esistente sindrome di Brugada, ipotensione.



Cosa è una Reazione Avversa a Farmaci (ADR)?

Effetto nocivo e non voluto dell'uso di un medicinale

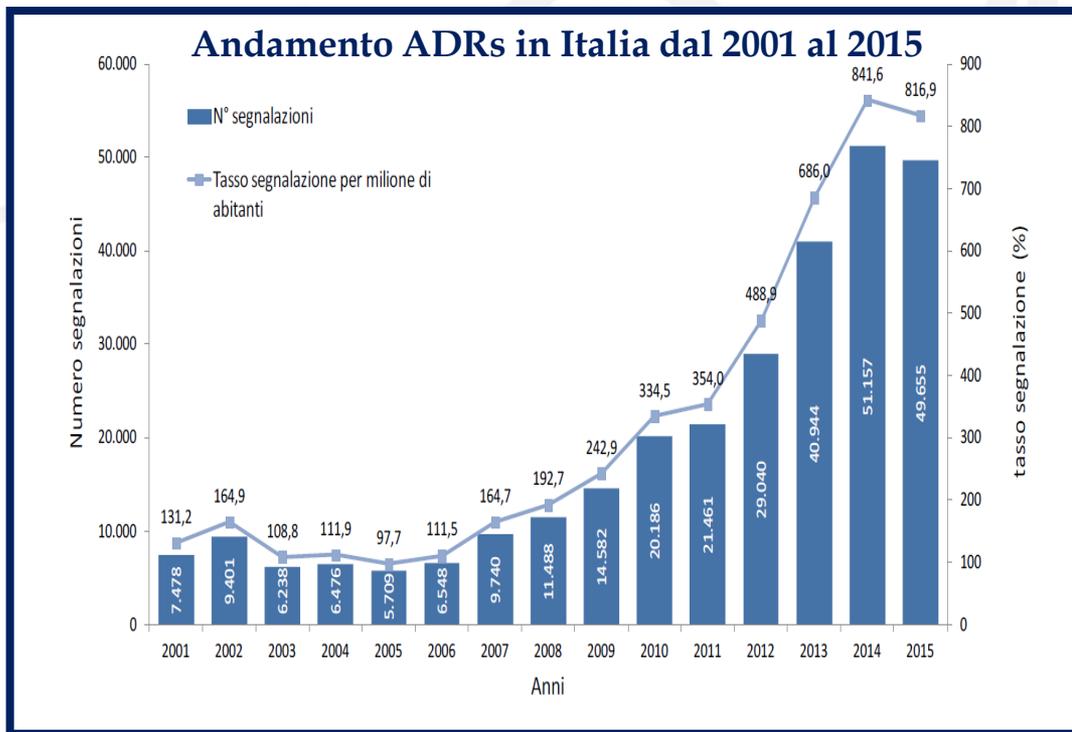
- Conformemente alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio
- Agli errori terapeutici
- Agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio,
 - incluso il sovradosaggio,
 - l'uso improprio,
 - l'abuso del medicinale,
- Nonché associato all'esposizione per motivi professionali

Nuova normativa europea di Farmacovigilanza, 2 luglio 2012

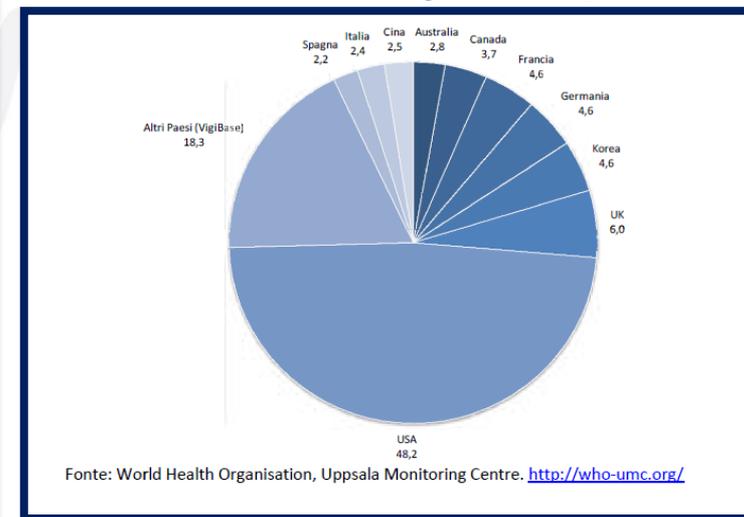
Quanti segni e sintomi in DEA sono Reazioni Avverse a Farmaci?

Nel 2015 49655 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), con una riduzione del 2.9% rispetto al 2014.

Il tasso di segnalazione nazionale del 2015 è stato pari a 817 segnalazioni per milione di abitanti (Gold standard secondo WHO: 300 segnalazioni/1000000 abitanti).



Distribuzione numero segnalazioni per Paese



Quanti segni e sintomi in DEA sono Reazioni Avverse a Farmaci?

Le segnalazioni dei medici ospedalieri sono seguite da quelle di specialisti (prevalentemente nei centri vaccini) e dei farmacisti (in atto progetti di Farmacovigilanza attiva). Ancora poche le segnalazioni dei MMG

Distribuzione delle segnalazioni per provenienza del 2015

Fonte primaria	Numero Segnalazioni	%	$\Delta\%$ 15-14
medico ospedaliero	23.773	47,9%	-0,1%
specialista	9.170	18,5%	28,7%
farmacista	6.315	12,7%	-31,5%
medico di medicina generale	2.789	5,6%	-18,3%
paziente	2.303	4,6%	529,2%
infermiere	1.337	2,7%	-19,0%
azienda farmaceutica	448	0,9%	-79,5%
centro anti-veleno	215	0,4%	-28,8%
pediatra di libera scelta	258	0,5%	-29,5%
altro	3.022	6,1%	36,6%
fonte non specificata	25	0,1%	-95,1%
Totale	49.655	100,0%	

*calcolato sul totale delle segnalazioni

Quanti segni e sintomi in DEA sono Reazioni Avverse a Farmaci?

MEREAFaPS:

Monitoraggio Epidemiologico di REazioni ed Eventi Avversi da Farmaci in Pronto Soccorso



Progetto multicentrico finanziato dall'AIFA avviato nel 2006 in 8 ospedali Lombardi (Centro Coordinatore), esteso dal 2009 in Abruzzo, Toscana e Campania e dal 2011 in Piemonte, Marche, Emilia Romagna e Sicilia.

Presupposti: gli accessi in Pronto Soccorso riconducibili ad Eventi Avversi o Reazioni Avverse da farmaci evidenziano una variabilità dovuta alle diversità geografiche, abitudini prescrittive e modalità di segnalazione delle reazioni.

Attori: Farmacisti ospedalieri e Medici di Pronto Soccorso

Popolazione dello studio: soggetti afferenti al DEA/PS per cause iatrogene

Quanti segni e sintomi in DEA sono Reazioni Avverse a Farmaci?

MEREAFaPS:

Monitoraggio Epidemiologico di REazioni ed Eventi Avversi da Farmaci in Pronto Soccorso

Obiettivi:

- ❖ **Sensibilizzazione** del personale medico e sanitario del **Pronto Soccorso** alla cultura della farmacovigilanza rilevando ADR e ADE
- ❖ Creazione di un **osservatorio** sulle reazioni avverse ai farmaci e sugli eventi avversi che causano il ricorso alle strutture ospedaliere
- ❖ Informazione all'utenza sul rischio connesso all'uso di farmaci
- ❖ Trasmissione e informazione delle reazioni avverse ai MMG
- ❖ Percentuale di **visite in PS** dovute ad ADR e ADE
- ❖ Percentuale di **ricoveri ospedalieri** dovuta a ADR e ADE acuti
- ❖ Classi farmacologiche o farmaci maggiormente coinvolti
- ❖ Tipo e frequenza di ADR e ADE osservati
- ❖ Popolazione coinvolta (età, sesso, etnia, patologie concomitanti)
- ❖ Gravità relativa ad ADR e ADE segnalati
- ❖ Impatto economico di ADR e ADE

MEREA FaPS: l'esperienza della ASL VC

Settembre 2012 PS di Vercelli e settembre 2014 anche PS di Borgosesia, coinvolgendo 80 figure sanitarie, senza un addestramento iniziale, con il monitoraggio di referenti della farmacia



**STUDIO MEREAFAPS
SCHEDA DI SEGNALAZIONE
DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)**

N° Centro: ___ Presidio ___ Codice e segnalazione Ministeriale: _____

1. Iniziali paziente: ___ Data di nascita: ___ Sesso: M F

2. Peso: ___ Kg Altezza: ___ cm Origine etnica: _____

3. Data ultima rivascolazione: ___ Alattamento: Sì No
 allattamento non allattato in gravidanza allattamento

4. Data di accesso al PS: ___

5. Motivo di accesso al PS (diagnosi):
 colorettite bianco verde giallo rosso

6. Descrizione dettagliata della REAZIONE AVVERSA (eventuale diagnosi):

7. Data insorgenza reazione: ___

8. Gravità: NON GRAVE GRAVE eccesso pericolo di vita esp. ad azione in visita grave o permanente anamale congenitali ereditari secondariamente rilevate

9. Esito: risoluzione completa ADR in ___ miglioramento non disponibile risoluzione con problemi reazione avvertita o prolungata farmacologica aver contributo da visita alla reazione farmacologica non individuata farmaco causa sconosciuta

Farmaco o uno dei prodotti con cui è associato	Latte	Patologia	Durata esposizione	Motivo d'uso	Farmaco sospetto per ADR
1	2	3	4	5	6
1					<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no
2					<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no
3					<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no
4					<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no
5					<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no
6					<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no
7					<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no

12. Informazioni sul farmaco:

	1	2	3	4	5	6	7
Il farmaco è stato sospeso?	<input type="checkbox"/>						
La reazione è iniziata dopo la sospensione?	<input type="checkbox"/>						
Il farmaco è stato ripreso?	<input type="checkbox"/>						
Sono ricorsi a nuovi episodi dopo la riassunzione?	<input type="checkbox"/>						
È stato prescritto da un medico?	<input type="checkbox"/>						

13. Indicare se la REAZIONE osservata deriva da:
 intossicazione errore terapeutico intossico esposizione professionale
 abuso off label overdose

14. Esiste una causa alternativa, non da farmaci? SÌ NO
 Se SÌ, indicare quale: _____

15. Progresso reazioni da farmaci (o altre informazioni anamnestiche rilevanti): SÌ NO
 Se SÌ, indicare quale: _____

16. Condizioni e concomitanti predisponenti (per il farmaco o sospetto o un farmaco riportare l'farmaco e eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla attuale somministrazione):

17. Uso concomitante di altri prodotti a base di piante officinali, integratori alimentari, ecc. (specificare) SÌ NO

18. Ha assunto sostanze che interferiscono con il metabolismo dei farmaci:
 alcool _____ fumo _____ sostanze d'abuso _____ medicina alternativa _____ altri _____

19. Dati clinici e di laboratorio significativi (compilare solo per gli esami normali o alterati rilevanti per le ADR, riportare risultati e date in cui sono stati eseguiti gli accertamenti):

21. Altre informazioni:

23. Indicare se la REAZIONE è stata osservata nell'ambito di:
 Progetto di farmacovigilanza attiva registro farmaci studio osservazionale, specificare: titolo studio _____ tipologia _____ numero _____

22. Qualifica del segnalatore:
 medico specialista farmacista infermiere altro (specificare) _____

23. Dati del segnalatore:
 Nome e Cognome _____ Indirizzo _____
 Tel. e fax _____ Email _____

24. Data di compilazione: ___/___/___

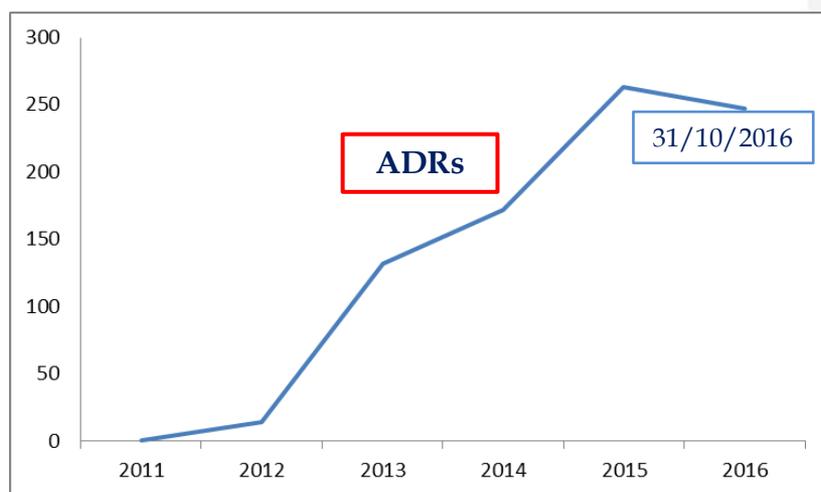
25. Firma del segnalatore: _____

26. Firma del responsabile di farmacovigilanza: _____



MEREA FaPS: l'esperienza della ASL VC

Anno	Accessi	Età media	Rossi	Gialli	Verdi	Bianchi	Pat. Traumatiche	Pat. Mediche	ADRs
2011	31949	50,73	246	3804	24267	3632	9655	22294	1
2012	30795	51,6	247	3279	23325	3944	9210	21585	14
2013	30344	52,83	452	3961	22661	3270	8776	21568	132
2014	29418	53,98	562	4263	22230	2363	8327	21091	172
2015	29385	54,61	640	4518	21972	2255	8629	20756	263
Media	30378,2	52,75	429,4	3965	22891	3092,8	8919,4	21458,8	
% su valori medi			1,41	13	75,3	10,2	29,4	70,6	



Il gold standard del numero di segnalazioni per il bacino di utenza della ASL VC è pari a 55 segnalazioni/anno

MEREA FaPS: l'esperienza della ASL VC

Obiettivi raggiunti:

- ❖ Aumento della sensibilità del personale del PS alla segnalazione delle ADRs
- ❖ Collaborazione tra personale di PS e farmacisti
- ❖ Confronto periodico residenziale con i MMG locali e i medici ospedalieri
- ❖ Creazioni di audit occasionali per alcuni casi complessi
- ❖ Valutazione delle interazioni tra farmaci quale possibile causa di ADRs

Segnalazioni da 01/01/2014 a 31/10/2016	Numero assoluto	% sul totale delle segnalazioni (905)
Interazione causa di ADR	148	16,35
Interazione NON causa di ADR	361	39,89
Nessuna Interazione	247	27,29

Interazione tra farmaci quale causa di ADRs



A.S.L. VC - S.S.v.D. Risk Management

Interazioni farmacologiche



INTERAZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE

Codifa L'INFORMATORE FARMACEUTICO

Interazione fra amiodarone cloridrato e dabigatran etexilato mesilato

Conseguenze

L'esposizione al dabigatran potrebbe aumentare di circa 50% e ciò potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento.

Raccomandazioni

Per la profilassi di tromboembolismo venoso, la dose di dabigatran dovrebbe essere ridotta a 150 mg al giorno se preso in concomitanza ad amiodarone o chinidina. Da notare, amiodarone ha lunga emivita e quindi il potenziale di interazione con dabigatran potrebbe esistere ancora per diverse settimane dopo l'interruzione della terapia. Per la profilassi di ictus, non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Meccanismo

Probabile inibizione dell'escrezione di dabigatran mediata da glicoproteina P.

Background

Il dabigatran è un inibitore potente, competitivo e reversibile della trombina diretta. L'amiodarone è un inibitore del trasportatore dell'efflusso della P-glicoproteina, mentre il dabigatran è un substrato di questo trasportatore. Quando il dabigatran è stato somministrato con l'amiodarone, il grado e la velocità di assorbimento dell'amiodarone e del suo metabolita attivo sono stati sostanzialmente invariati. L'AUC del dabigatran e la concentrazione massima C_{max} sono state aumentate rispettivamente di circa il 60% e il 50%. Dal momento che l'amiodarone ha una lunga emivita, il potenziale di interazione del farmaco può perdurare per settimane dopo la sospensione dell'amiodarone. Tuttavia, uno studio di farmacocinetica di popolazione ha osservato solo piccoli effetti moderati (<26% di variazione nell'esposizione del dabigatran allo stato stazionario). Altri forti inibitori della P-glicoproteina (compreso ad esempio il ketoconazolo, la chinidina, il verapamil) hanno dimostrato di aumentare l'esposizione al dabigatran: il ketoconazolo (esposizione del dabigatran è aumentata del 153%), la chinidina (del 53%), il verapamil (per fino a 150%). Sebbene non sia stato studiato formalmente, altri forti inibitori della P-glicoproteina come la ciclosporina, la claritromicina, il diltiazem, il ritonavir inibitore di proteasi-HIV, l'itraconazolo e l'eritromicina possono influenzare in modo simile la farmacocinetica del dabigatran.

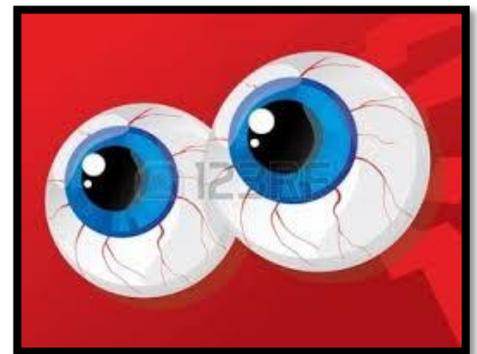
Riferimenti

- Fromm MF, Kim RB, Stein CM, Wilkinson GR, Roden DM. Inhibition of P-glycoprotein-mediated drug transport: A unifying mechanism to explain the interaction between digoxin and quinidine [see comments]. *Circulation*. 1999;99:552-7.
- Jalava KM, Partanen J, Neuvonen PJ. Itraconazole decreases renal clearance of digoxin. *Ther Drug Monit*. 1997;19:609-13.
- Leahey EB, Reiffel JA, Drusin RE, Heissenbuttel RH, Lovejoy WP, Bigger JT. Interaction between quinidine and digoxin. *JAMA*. 1978;240:533-4.
- Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, Reilly PA, Connolly SJ, Ezekowitz MD et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost*. 2011;9:2168-75.
- Okamura N, Hirai M, Tanigawara Y, Tanaka K, Yasuhara M, Ueda K et al. Digoxin-cyclosporin A interaction: modulation of the multidrug transporter P-glycoprotein in the kidney. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993;266:1614-9.
- Pedersen KE, Thaysen P, Klitgaard NA, Christiansen BD, Nielsen-Kudsk F. Influence of verapamil on the inotropism and pharmacokinetics of digoxin. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983;25:199-206.
- Pradaxa (dabigatran). Boehringer Ingelheim. Product Information 2011.
- Pradaxa (dabigatran). Boehringer Ingelheim. SPC. EPAR [www]. 2008.
- Storch CH, Theile D, Lindenmaier H, Haefeli WE, Weiss J. Comparison of the inhibitory activity of anti-HIV drugs on P-glycoprotein. *Biochem Pharmacol*. 2007;73:1573-81.
- Yoshida A, Fujita M, Kurosawa N, Nioka M, Shichinohe T, Arakawa M et al. Effects of diltiazem on plasma level and urinary excretion of digoxin in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1984;35:681-5.
- Zapater P, Reus S, Tello A, Torris D, Pérez-Mateo M, Horga JF. A prospective study of the clarithromycin-digoxin interaction in elderly patients. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50:601-6.

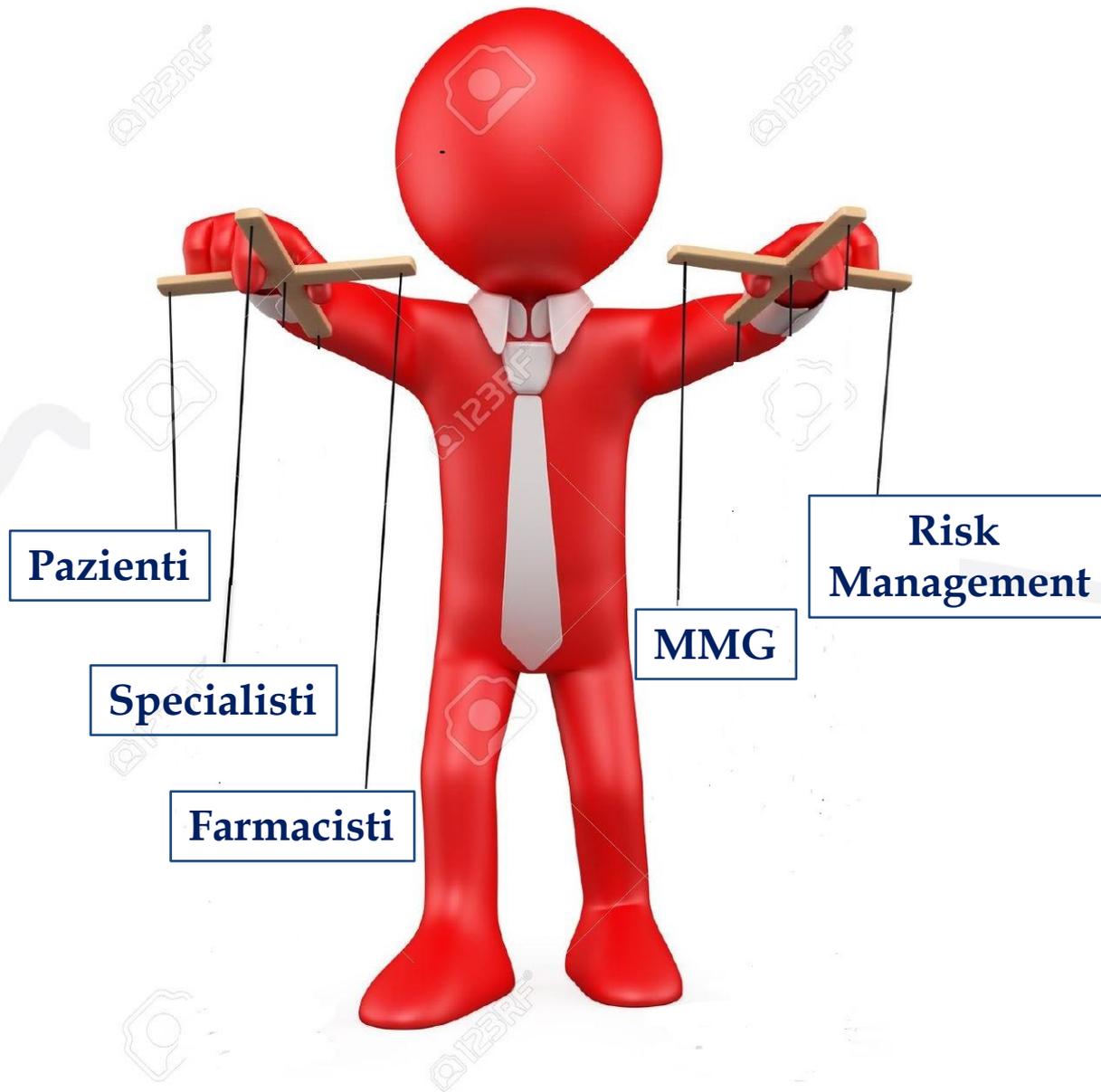
Cosa portare a casa...



Cosa portare a casa...



Cosa portare a casa...



NEWS DI FARMACOVIGILANZA

n° 12 dell'8 novembre 2016



AIFA – Campagna europea per incentivare le segnalazioni delle sospette reazioni avverse a farmaci.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) aderisce alla campagna di comunicazione social che dal 7 all'11 di novembre è stata lanciata in 22 paesi europei per promuovere la segnalazione dei sospetti effetti indesiderati legati all'uso dei farmaci.

I medicinali, questo il messaggio fondamentale della campagna, sono sicuri ed efficaci ma possono comportare effetti indesiderati. Per questo è di fondamentale importanza che i potenziali rischi associati al loro uso siano compresi e comunicati da tutti i soggetti coinvolti nella prescrizione e somministrazione, in particolare medici, farmacisti, infermieri e pazienti.

La segnalazione dei sospetti effetti indesiderati fornisce alle agenzie regolatorie, come AIFA, informazioni importanti per assicurare che il profilo beneficio/rischio dei medicinali in commercio sia sempre favorevole per la popolazione. L'Italia ha un tasso di segnalazioni ampiamente superiore al gold standard stabilito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità ma esistono margini per migliorare e aumentare la consapevolezza di tutti gli attori del sistema, a cominciare dai pazienti.

Nel nostro Paese medici, operatori sanitari e pazienti possono effettuare la segnalazione di una sospetta reazione avversa online attraverso la piattaforma Vigifarmaco dell'AIFA (www.vigifarmaco.it), sviluppata dal Centro di Farmacovigilanza Regionale del Veneto.

La campagna è stata realizzata nell'ambito del progetto Strengthening Collaboration for Operative Pharmacovigilance in Europe (SCOPE) Joint Action (www.scopejointaction.eu). Uno degli obiettivi principali del progetto è aumentare la conoscenza dei sistemi nazionali di farmacovigilanza e la consapevolezza nell'uso dei medicinali.

Guarda il video della Campagna.

<https://www.youtube.com/embed/SVHCu24xwu4>

Grazie a...

Roberta Petrino

Aldo Tua

Francesco Saverio Moschella

Mariangela Esiliato

Roberto Corgnati

Federica Caldera

Germano Giordano

... tutto lo staff della MECAU Vercelli

