

b/tsDMARDs naïve; l'anno precedente la DI, il 13.3% era trattato con secukinumab, l'8.4% con etanercept, stesso valore(8.4%) con ustekinumab e il6.0% con adalimumab. I risultati riportati evidenziano che circa metà dei pazienti affetti da PSO non è trattata, e un numero crescente di pazienti naïve riceve una prescrizione di IL-inibitori. I dati preliminari del 2018 indicano che il 71.1%(59) dei pazienti con ixekizumab è b/tsDMARDs naïve. Ulteriori dati sull'uso di ixekizumab saranno disponibili considerando follow-up più lunghi.

P502.

ANALISI DEI PERCORSI TERAPEUTICI NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE IN ITALIA UTILIZZANDO DATI DI REAL-WORLD: FOCUS SU BARICITINIB

V. PERRONE ¹, S. LOSI ², V. ROGAI ², S. ANTONELLI ², W. FAKHOURI ³, M. GIOVANNITTI ⁴, E. GIACOMINI ¹, D. SANGIORGI ¹, L. DEGLI ESPOSTI ¹

¹ Clicon S.r.l., Health Economics and Outcomes Research, Ravenna,

² Eli Lilly Italy S.p.A., Sesto fiorentino

³ Eli Lilly and Company Limited, UK

⁴ Eli Lilly Italy S.p.A., Roma

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso:

L'obiettivo del seguente lavoro è stato quello di analizzare i pattern di trattamento nei pazienti con artrite reumatoide (AR) con un approfondimento sull'utilizzo di baricitinib in un contesto Italiano utilizzando dati di real-world. Nel presente studio osservazionale basato su database amministrativi sono stati inclusi tutti i pazienti >18anni con diagnosi di AR-identificata mediante dimissione da ricovero di AR(ICD-9-CM:714.0) o mediante codice di esenzione(006) per AR durante il 2018. La data in cui i pazienti soddisfacevano uno dei criteri di inclusione è stata definita data indice (DI). I pazienti sono stati caratterizzati nell'anno precedente la DI ed osservati a partire da quest'ultima fino alla fine dello studio. Sono stati definiti naïve i pazienti senza alcuna prescrizione per farmaci antireumatici modificanti la malattia diretti al target/biologici (ts/bDMARDs) precedentemente alla DI. È stata inoltre condotta un'ulteriore analisi includendo solo pazienti in trattamento con baricitinib (ATC:L04AA37). Sono stati inclusi 41,290 pazienti con diagnosi di AR: il 55.6% era in terapia con farmaci anti-infiammatori o non trattato, il 39.4% con DMARDs convenzionali sistemici(cs) e il 5.0% con ts/bDMARDs. In quest'ultimo gruppo di trattamento, il 2.7%(n=56) era in trattamento con baricitinib. Come seconda linea di terapia, nella coorte csDMARDs l'86.8% ha ricevuto csDMARDs, il 13.2% ts/bDMARDs, di cui il 4.3%(n=93) baricitinib. In totale, 149 pazienti (età media±DS 57.6±12.1 anni,12.8% maschi) sono stati trattati con baricitinib durante il periodo di inclusione. Di questi, il 61.7% presentava un trattamento in combinazione con csDMARDs e corticosteroidi, il 26.2% con corticosteroidi, l'8.1% con csDMARDs. Nella coorte ts/bDMARDs, il 36.1% dei pazienti presentava un trattamento in combinazione con csDMARDs e corticosteroidi, il 20.5% con corticosteroidi e il 22.1% con csDMARDs. I pazienti in monoterapia rappresentavano il 4.0% e il 21.3% della coorte baricitinib e ts/bDMARDs, rispettivamente. Nella coorte baricitinib, nell'anno precedente alla DI il 16.1% dei pazienti erano trattati con tocilizumab, 14.8% con abatacept, 12.1% con etanercept, 5.4% con golimumab, 4.7% con adalimumab e 4.0% con certolizumab. Il 51% dei pazienti con baricitinib era naïve (il 31.6% in terapia combinata e il 68.4% in monoterapia). I risultati emersi dalla presente analisi di real-world descrivono i pattern di trattamento dei pazienti con AR in un contesto Italiano, con un approfondimento sull'utilizzo di baricitinib. I risultati mostrano come circa il 51% dei pazienti trattati con baricitinib era naïve al trattamento con ts/bDMARDs, e che il 68.4% di questi era in monoterapia. I risultati riportati necessitano di ulteriori studi su popolazioni più ampie di pazienti.

FARMACOVIGILANZA E TOSSICITÀ

P503.

CONOSCENZA, ATTITUDINE E PRATICA DEGLI STUDENTI INFERMIERI NELLA SEGNALEZIONE DI REAZIONI AVVERSE A FARMACO E FATTORI CHE INFLUENZANO LA SEGNALEZIONE: STUDIO DI VALIDAZIONE DESCRITTIVO MULTICENTRICO

G. D'AGOSTINO ¹, G. Catania ²⁻³, C. Chiorri ⁴, A. Bagnasco ², M. Zanini ², L. Sasso ²

¹ Ospedale Villa Scassi ASL 3, Genova

² Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Genova, Genova

³ University of Pennsylvania, Philadelphia, USA

⁴ Dipartimento di Scienze della Formazione, Università degli Studi di Genova, Genova

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso:

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, le competenze che gli studenti sanitari devono possedere in farmacovigilanza sono: comprendere l'importanza della farmacovigilanza, prevenire, identificare, gestire e segnalare le reazioni avverse (1). Obiettivo primario è validare un questionario al fine di renderlo disponibile nella realtà universitaria italiana (2). Obiettivo secondario è valutare il livello di conoscenza, attitudine, pratica degli studenti infermieri sulla segnalazione di reazioni avverse e i fattori che possono influenzarne la segnalazione. **Materiali-metodi/Timeline:** La validazione dello strumento ha previsto cinque fasi: analisi dello strumento esistente; generazione di nuovi items e validazione linguistica; validità di contenuto e di facciata; affidabilità; validità di costruito. Il questionario comprende ventidue items di cui otto analizzano la conoscenza sulla farmacovigilanza, quattro valutano l'attitudine, otto permettono di ottenere informazioni sulla segnalazione di reazioni avverse nella pratica e due indagano i fattori che ne influenzano la segnalazione. Il questionario è stato somministrato a 373 studenti infermieri e i dati sono stati analizzati utilizzando Statistico. **Risultati/Follow up e Risultati:** Il questionario presenta un buon livello di validità di contenuto. L'analisi fattoriale evidenzia buoni risultati associati ai valori degli indici di fit e verifica la presenza di quattro fattori all'interno del questionario: Conoscenza, Attitudine, Pratica, Fattori scoraggianti/incoraggianti. Il Coefficiente Alpha di Cronbach più rappresentativo si nota per la Pratica il cui valore è pari a 0.70. Si evidenziano criticità in merito alle conoscenze degli studenti sulla segnalazione di reazioni avverse associate ad attitudini positive e scarse pratiche di segnalazione. Tra i fattori scoraggianti emergono il non sapere come e dove segnalare una reazione avversa. **Discussione e Conclusioni:** Lo studio ha reso disponibile il primo strumento italiano in grado di misurare conoscenza, attitudine, pratica e fattori incoraggianti/scoraggianti in merito alla segnalazione di reazioni avverse da parte degli studenti infermieri. Lo strumento potrebbe stimolare il confronto e la discussione tra professionisti sanitari, studenti e formatori universitari affinché possano affinarsi competenze infermieristiche in farmacovigilanza. **Bibliografia:** 1. Van Eekeren R, Rolfes L, Koster AS, Magro L, Parthasarathi G, Al Ramimmy H, Schutte T, Tanaka D, Van Puijenbroek E, Härmark L. What Future Healthcare Professionals Need to Know About Pharmacovigilance: Introduction of the WHO PV Core Curriculum for University Teaching with Focus on Clinical Aspects. *Drug Safety* 2018;41(11):1003-11. 2. Nisa ZU, Zafar A, Sher F. Assessment of knowledge, attitude and practice of adverse drug reaction reporting among healthcare professionals in secondary and tertiary hospitals in the capital of Pakistan. *Saudi Pharmaceutical Journal* 2018;26(4): 453-61.

P504.

SINTOMATOLOGIA MANIACALE INDOTTA DA ALECTINIB: CASE REPORT

L. ZAMPOGNA ¹, N. MESSINA ², G. LO CRICCHIO ¹,

L. GAMBETTA ¹, L. VENTURA ², E. TOGLIARDI ²

¹ Università degli studi di Milano, Scuola di Specializzazione di Farmacia Ospedaliera, Milano

² ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Carlo Borromeo, Milano

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso:

Alectinib è indicato come trattamento di seconda linea per pazienti adulti, con carcinoma polmonare avanzato non a piccole cellule (NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK), precedentemente trattati con Crizotinib. I dati di sicurezza clinica non riportano reazioni avverse al farmaco (ADR) sul sistema nervoso centrale. Talvolta nella pratica clinica gli effetti avversi che si manifestano possono discostarsi dai precedenti studi. Di seguito, si descrive un caso di episodio maniacale in una paziente con NSCLC, trattata con Alectinib. Osservazione retrospettiva del caso clinico. I risultati sono stati ottenuti dalla revisione della cartella clinica. Una donna caucasica di 46 anni, affetta da NSCLC ALK positivo con metastasi cerebrali, ha iniziato il trattamento in uso compassionevole con Alectinib a Dicembre 2017. L'anamnesi era negativa per disturbi psichiatrici ma dopo l'inizio del trattamento la paziente ha sviluppato una sintomatologia ansiosa depressiva che è

peggiolata nei mesi successivi. **Materiali-metodi/ Timeline:** La terapia con Alectinib, 4 capsule due volte al giorno, ha permesso la scomparsa delle metastasi cerebrali e la regressione del tumore. A Marzo 2018 una topografia computerizzata con e senza mezzo di contrasto, non ha mostrato segni patologici nello spazio intracranico. Tra Febbraio e Maggio 2018, la paziente è stata ricoverata quattro volte, presso il reparto di Psichiatria, con diagnosi di severo disturbo bipolare. I sintomi erano caratterizzati da: umore persistentemente alto ed espanso, agitazione, alterazione dei comportamenti sociali, delirio con idee di grandezza e persecuzione. È stata trattata con Sodio Valproato 300 mg os, Lito Carbonato 300 mg os, alte dosi di Lorazepam e Olanzapina fino a 30 mg e Aripiprazolo 400 mg ev. Ha risposto bene ad ogni trattamento ma ha avuto recidive dopo ogni dimissione ospedaliera. Se inizialmente si poteva supporre una scarsa compliance della paziente alla terapia, questo era impossibile con la terapia iniettabile a lunga durata d'azione e con livelli normali di valproatemia e litemia. **Risultati/Follow up e Risultati:** Il trattamento con Alectinib è terminato con successo a Gennaio 2019. La paziente è stata trattata con Sodio Valproato, Lito Carbonato e Aloperidolo fino a Marzo 2019. Successivamente, per risoluzione completa della sintomatologia maniacale, le terapie sono state interrotte. **Discussione e Conclusioni:** In letteratura, non ci sono casi di tossicità neurologica di Alectinib. Per questo motivo, gli operatori sanitari devono monitorare attentamente qualsiasi ADR inaspettata che possa manifestarsi durante il trattamento con nuovi farmaci, specialmente quelli sottoposti a monitoraggio aggiuntivo come Alectinib. Questa ADR è stata segnalata in rete nazionale di farmacovigilanza. **Bibliografia:** RNFV, RCP Alectinib, Pubmed.

P505.

CASE REPORT: UN RARO CASO

DI EPATITE ACUTA DA IBUPROFENE

V. MARTINELLI¹, M. DI MARCO², A. SECOMANDI³, A. TALIENTI⁴, D.B. BONZI⁵, D. FERRANTE⁶

¹ Asst Bergamo Est, Seriate

² 1, Seriate

³ Università degli Studi di Milano, SSFO, Milano

⁴ 1, Seriate

⁵ 1, Seriate

⁶ 1, Seriate

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: L'epatite acuta è un processo infiammatorio del fegato causato da batteri, virus o sostanze tossiche (funghi, alcol, farmaci). Tra i medicinali responsabili di tale complicanza vi sono i FANS che, accanto agli effetti collaterali gastrointestinali, sono stati anche associati ad effetti indesiderati epatici che vanno da aumenti asintomatici di aminotransferasi sieriche ed epatite ad insufficienza epatica fulminante e morte. Di seguito viene riportato il caso di un paziente maschio di 54 anni, peso 70kg, altezza 175cm, di cui si è ottenuto il consenso informato, affetto da esofago di Barrett in terapia con omeprazolo 20mg. **Materiali-metodi/Timeline:** In data 10/05/2019 il paziente si reca in Pronto Soccorso (PS) per comparsa da circa 3 giorni di urine ipercromiche, feci acoliche e colorazione itterica di cute e sclere. Riferisce di aver assunto nell'ultima settimana Ibuprofene 600mg (1/2 bustine/die) per algia lombare sinistra. In PS viene sottoposto ad esami ematici che evidenziano elevati valori degli indici di citolisi epatica (AST 1697, ALT 1828) e di colestasi (ALP 576U/l, GGT 931U/l) con iperbilirubinemia a quota mista (BT 16mg/dl, BD 9, BI 7). All'ecografia addome, fegato ad ecostruttura stipata, colecisti contratta, vie biliari non dilatate con moderata iperecogenicità parietale. Nel sospetto di epatite acuta ad impronta colestatica iatrogena, viene disposto il ricovero in medicina per ulteriori accertamenti. **Risultati/Follow up e Risultati:** Durante il ricovero viene intrapresa terapia con Acido Ursodesossilico con miglioramento della citolisi epatica (AST 177, ALT 295) e della colestasi (ALP 335, GGT 468, BT 5.54). Viene inoltre eseguita biopsia epatica con reperto istologico di severo danno acuto epatobiliare, compatibile con patologia farmaco-correlata. In data 03/06/2019 il paziente viene dimesso asintomatico, con ancora subittero sclerale ed indici di citonecrosi epatica e colestasi in notevole riduzione. **Discussione e Conclusioni:** Sebbene l'epatotossicità sia un effetto avverso raro della classe dei FANS, spesso rappresenta la causa principale di revoca di questi farmaci dal mercato. In particolare, è stato dimostrato [1] che esiste un

rischio significativo di danno epatico grave e acuto associato con Ibuprofene che aumenta con la dose somministrata. Diversi FANS sono infatti disponibili sul mercato come farmaci da banco, acquistabili senza prescrizione medica e con una gestione della durata del trattamento e del dosaggio eseguiti solo dal paziente. La conseguenza è la totale mancanza di valutazione medica dei possibili rischi e controindicazioni, che spesso possono risultare gravi e inaspettati. **Bibliografia:** [1] Donati M, et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs. Br J Clin Pharmacol 2016;82:238-48.

P506.

EPATITE ACUTA CAUSATA DA ASSUNZIONE

DI INTEGRATORE A BASE DI CURCUMINA

G. POLLIO¹, C. MIGLIAZZI¹, C. D'ANGELO²

¹ Università degli Studi di Milano, Milano

² ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Alla curcuma, il cui principale componente attivo è la curcumina, sono riconosciuti effetti benefici su diversi organi compreso il fegato. Effetti dovuti principalmente ai suoi meccanismi antinfiammatori e antiossidanti. Numerosi studi hanno mostrato come sia sicura e tollerata anche ad alte dosi. Da maggio 2019 il Ministero della Salute ha iniziato a segnalare casi di epatite associati a integratori a base di curcuma. Al 20 giugno i casi sono 21. Donna di 63 anni si presenta in Pronto Soccorso (PS) riferendo astenia e urine scure, eseguite anamnesi, visita ed esami ematici indicanti epatite acuta, con marcatori virologici negativi. Dall'anamnesi farmacologica risultava l'assunzione di un integratore a base di curcumina e piperina. L'assunzione è stata sospesa. Si è trattato di una ADR grave, ha comportato ospedalizzazione della paziente per accertamenti che hanno escluso epatite autoimmune e hanno fatto propendere per una diagnosi di epatite iatrogena, con molto probabile legame causa-effetto tra assunzione dell'integratore ed evento avverso. Come servizio di Farmacia ci siamo interfacciati col medico di PS e col medico di medicina interna al fine di segnalare nel modo più completo possibile la reazione avversa utilizzando apposita applicazione dell'Istituto Superiore di Sanità per la segnalazione di eventi avversi causati da integratori e preparati erboristici. **Materiali-metodi/Timeline:** Fine aprile 2019: inizio assunzione. 24/05/2019 ingresso in Ospedale. Sospensione assunzione integratore. 12/06/2019 esami ematici: ADR in miglioramento. 05/07/2019 esami ematici: ADR risolta. **Risultati/Follow up e Risultati:** In seguito a dechallenge l'ADR si è risolta nell'arco di tempo di un mese. Non eseguito il rechallenge. **Discussione e Conclusioni:** Come indicato dal Ministero della Salute, la causa di questi casi di sofferenza epatica da curcumina non è ancora stata identificata. Qualora la causa fosse la curcumina in quanto componente attivo andrebbero riviste le valutazioni riguardo sicurezza e tollerabilità. Se fosse accertata come causa una contaminazione o problemi di formulazione bisognerebbe porre l'attenzione sulle normative che regolano l'immissione in commercio degli integratori e che sono meno stringenti rispetto a quelle dei farmaci. Altro aspetto che sarebbe interessante indagare è l'interazione con altri farmaci o integratori: il prodotto utilizzato contiene anche piperina che è un inibitore di p-glicoproteina e CYP3A4. Questo episodio ha messo in evidenza l'importanza di una anamnesi dei farmaci ma anche degli integratori assunti, spesso ritenuti erroneamente innocui dalla popolazione, e l'importanza di una collaborazione interdisciplinare tra farmacista e le altre figure coinvolte nell'assistenza sanitaria. **Bibliografia:** 1. Mirzaei H, Shakeri A, Rashidi B, Jalili A, Banikazemi Z, Sahebkar A. Phytosomal curcumin: A review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies. Biomedicine & Pharmacotherapy 2017;85:102-12.

P507.

CASE REPORT: ALLUCINAZIONI VISIVE RICORRENTI

IN CORSO DI TERAPIA CON PANTOPRAZOLO

G. PEREGO¹, R. NOZZA¹, C. SCOLARI², E. CASTELLI², E. BALCONI², E. OMATI², E. OGGIONNI²

¹ UOC Servizio Farmaceutico, ASST Bergamo Ovest, Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Milano, Treviglio

² UOC Servizio Farmaceutico, ASST Bergamo Ovest, Treviglio

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Gli

inibitori di pompa protonica sono oggi ampiamente impiegati per il trattamento sintomatico di condizioni quali l'iperacidità gastrica e il reflusso gastroesofageo, ma anche a scopo preventivo in corso di terapie gastrolesive. L'utilizzo consolidato e diffuso di questi farmaci ha portato a sottovalutarne le possibili interazioni o reazioni avverse (ADR). Riportiamo di seguito il caso di un uomo caucasico di 72 anni, peso 75 kg e altezza 166 cm, il quale ha sperimentato allucinazioni visive ricorrenti durante l'assunzione di pantoprazolo 40 mg per il trattamento del reflusso gastroesofageo. **Materiali-metodi/Timeline:** Il 12 luglio 2018 il paziente inizia la terapia con pantoprazolo 20 mg/die con netto miglioramento della condizione di reflusso. Il paziente assume ormai da diversi anni, senza alcun disturbo riferito, neivololo 5 mg/die e barnidipina 10 mg/die per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, simvastatina 20 mg/die per concomitante condizione di ipercolesterolemia. Persistendo una lieve sintomatologia da reflusso, in data 28 luglio 2018 viene aumentato il dosaggio di pantoprazolo a 40 mg/die, la restante terapia rimane invariata. Nei giorni immediatamente successivi il paziente sperimenta allucinazioni visive sporadiche, senza però attribuirvi grande importanza. A distanza di 3 mesi, in data 26 ottobre 2018, si reca dal medico curante riferendo ricorrenti e ingravescenti episodi allucinatori. Viene quindi sospesa la terapia con pantoprazolo e prescritta una TAC cerebrale senza mezzo di contrasto (MDC). **Risultati/Follow up e Risultati:** La sintomatologia allucinatoria risolve completamente a una settimana dalla sospensione della terapia con inibitore di pompa, dalla TAC non emerge alcun fattore eziologico. In data 12 novembre 2018, in seguito al progressivo peggioramento della condizione di reflusso gastroesofageo come conseguenza della momentanea sospensione della terapia gastroprotettiva, il paziente viene avviato alla terapia con esomeprazolo magnesio triidrato 20 mg/die. A 6 mesi di follow-up non sono state riferite nuove allucinazioni visive sporadiche o ricorrenti. **Discussione e Conclusioni:** Il dechallenge positivo, l'esito senza anomalie della TAC, la mancata ricomparsa della sintomatologia allucinatoria dopo l'introduzione di omeprazolo, fanno ipotizzare una reazione avversa con nesso di causalità "possibile" secondo i criteri dell'algoritmo di Naranjo. Nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del pantoprazolo le allucinazioni sono riportate fra gli effetti indesiderati con frequenza "non nota". Alla luce di ciò, anche in presenza di molecole ormai radicate e diffusamente impiegate nella pratica clinica, è necessario prestare attenzione e monitorare eventuali sintomi riferiti dal paziente, ponendosi sempre in modo critico di fronte a complicanze che possono insorgere durante terapie che nella maggior parte dei casi ne sono (quasi) prive.

P508.

CASE REPORT: DOPPIA TERAPIA IPOGLICEMIZZANTE ORALE E RISCHIO DI ACIDOSI IN UN PAZIENTE CHE UTILIZZA VOLUTUARIAMENTE STUPEFACENTI. UN CASO ELOQUENTE

R. NOZZA¹, G. PEREGO¹, C. SCOLARI², E. CASTELLI², E. BALCONI², E. OMATI², E. OGGIONNI², A. BOSSI³

¹ UOC Servizio farmaceutico, ASST Bergamo Ovest, Scuola di spec. in farmacia ospedaliera, Università di Milano, Treviglio

² UOC Servizio farmaceutico, ASST Bergamo Ovest, Treviglio

³ UOC Malattie Endocrine e Centro Regionale per il Diabete, Treviglio

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Recentemente è stato gestito in struttura un caso molto grave di chetoacidosi diabetica euglicemica. Questa è una rara e potenzialmente fatale crisi di acidosi metabolica, la quale può manifestarsi in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DMT2) scarsamente controllato. **Materiali-metodi/Timeline:** Al momento dell'accesso in pronto soccorso erano presenti sintomi quali obnubilamento del sensorio, dolore addominale, vomito e disidratazione. Il paziente, caucasico quarantenne, noto per DMT2 da circa 4 anni, al momento del ricovero assumeva 2 cpr/die di una associazione fissa di dapaglifozin 5 mg e metformina 1000 mg oltre a insulina glargine 20 UI/die. Il quadro clinico al momento del ricovero ha richiesto l'immediato trasferimento in terapia intensiva, dove è rimasto per circa una settimana. È stata diagnosticata una chetoacidosi diabetica euglicemica, condizione di acidosi non lattica: si era infatti rilevato un pH ematico di 7.036, con pCO₂ 13 mmHg e bicarbonati 7.9 mmol/L. Da sottolineare che la modifica della terapia domiciliare era stata messa in atto appena una settimana prima, in quanto il paziente (per motivi di lavoro) non desiderava più effettuare terapia insulinica multiiniezione per mantenere adeguato

controllo glicemico (metformina 1000 mg cp 2/die, insulina lispro ai pasti + glargine serale). **Risultati/Follow up e Risultati:** Si è sospettato, all'inizio, che la reazione avversa fosse stata scatenata dall'introduzione dell'inibitore di SGLT-2 in associazione fissa con metformina. A posteriori si è compreso però, come il farmaco neointrodotta abbia solo contribuito all'insorgenza della reazione: il fattore determinante è stato infatti il concomitante utilizzo voluttuario di alcol e sostanze stupefacenti (positività per cocaina 4671 ng/mL su urine) non dichiarate al medico. AIFA raccomanda di non assumere alcol e inibitori di SGLT-2, e in letteratura sono descritti altri casi analoghi a quello appena esposto in cui la chetoacidosi è indotta da assunzione di sostanze stupefacenti. Durante il ricovero è stata fornita abbondante idratazione e somministrato bicarbonato per via endovenosa. L'iperglicemia è stata controllata da trattamento endovenoso di insulina lispro. Il paziente dopo circa 6 giorni di ricovero si è completamente ripreso. È stato dimesso e ha accettato di iniziare un percorso di disintossicazione. **Discussione e Conclusioni:** Alla luce di questa esperienza si evince la necessità di un'attenzione ancora maggiore al colloquio con il paziente, al quale viene richiesta una dichiarazione anamnestica onesta, come conseguenza di una condizione di fiducia instauratasi fra medico e paziente, che consenta una rilevazione corretta e approfondita delle abitudini e degli stili di vita.

P509.

CASE REPORT: SINGOLARE REAZIONE AVVERSA CUTANEA IN PAZIENTE TOSSICODIPENDENTE IN TERAPIA CON METADONE

R. NOZZA¹, G. PEREGO¹, C. SCOLARI², E. CASTELLI², E. BALCONI², E. OMATI², E. OGGIONNI²

¹ UOC Servizio Farmaceutico, ASST Bergamo Ovest, Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Milano, Treviglio

² UOC Servizio Farmaceutico, ASST Bergamo Ovest, Treviglio

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: È stata portata alla nostra attenzione dal medico Responsabile del Servizio Territoriale delle Dipendenze un singolare caso di reazione cutanea in un giovane paziente tossicodipendente, in recente introduzione di metadone sciroppo come terapia disassuefante. Paziente caucasico maschio di 25 anni, con una storia di dipendenza da eroina, in trattamento con metadone iniziato a dicembre 2018. Il paziente riferisce esposizione alla luce solare per alcuni giorni (durante il periodo invernale). A seguito dell'esposizione compare una reazione al volto molto importante, imbarazzante per il paziente, il quale decide di rivolgersi al medico circa una settimana dopo l'insorgenza della reazione stessa. Durante la visita la reazione viene descritta come una dermatite crostosa al volto, con lesioni evidenti dello strato corneo a carattere desquamativo. **Materiali-metodi/Timeline:** Applicando il criterio di temporalità, si opta per la sospensione della somministrazione di metadone cloridrato sciroppo, dopo circa 15 giorni dall'inizio della terapia. Data la giovane età del paziente, per evitare ricadute nell'abuso di eroina, si decide di modificare la una terapia introducendo levometadone sciroppo. **Risultati/Follow up e Risultati:** Alla ricerca di possibili evidenze è stato consultato il portale RAM di AIFA. Durante il 2019, escludendo il caso in oggetto, è stata riportata solo un'altra reazione analoga. Restringendo il campo di ricerca mediante l'utilizzo del "preferred term", non sono presenti dal 2014 ad oggi altre ADR relative a "dermatite". È stato infine consultato il database per svolgere una ricerca più ampia e considerare tutte le ADRs relative all'Unione Europea. Delle 799 ADRs classificate come "Skin and subcutaneous tissue disorders" solo 9 ADRs sono classificate come "dermatitis". Anche nella letteratura internazionale indicizzata, al meglio delle nostre conoscenze, non sono stati reperiti casi analoghi a quello appena descritto. Durante la visita di follow-up, ad un mese di distanza dall'inizio della nuova terapia, le lesioni apparivano in evidente miglioramento, senza alcuna traccia di desquamazione. La cute però appariva fortemente rosea nelle zone in cui erano prima localizzate le lesioni desquamative, aspetto che sottolinea il danno riportato al derma. **Discussione e Conclusioni:** Ad oggi il paziente è in via di guarigione cutanea completa e prosegue, senza ulteriori complicazioni, il trattamento con levometadone cloridrato sciroppo.

P510.

RISCHI ASSOCIATI ALL'ASSUNZIONE DI ADALIMUMAB PER IL TRATTAMENTO DEL MORBO DI CROHN IN GRAVIDANZA

E IMPORTANZA DELLA SEGNALEZIONE DI REAZIONI AVVERSE PER FARMACI BIOLOGICI: CASE REPORT

M.V. LUCATELLI¹, C. BACCI¹, G. PIERI¹, M. ROPERTI¹, L. CAMUFFO¹, R. PUZZIFERRI¹, C. DI CARLO¹, M. FAZIO¹

¹ Istituto Clinico Humanitas, Rozzano

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Adalimumab è un anticorpo monoclonale che trova indicazione per il trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali quale il morbo di Crohn. Blocca la risposta infiammatoria legando selettivamente il fattore di crescita tumorale (TNF-alfa) impedendo l'interazione di questo con i propri recettori. Il picco di incidenza del morbo di Crohn si verifica in età giovanile. La fertilità del paziente può essere influenzata dalla malattia a seconda della fase (attiva/remissiva), mentre non sono disponibili sufficienti dati sull'influenza di adalimumab. Altra problematica è la sicurezza della somministrazione durante la gestazione. Questo case report intende illustrare un evento avverso (ADR) insorto in una donna di 33 anni in terapia con adalimumab, in un momento delicato della vita quale la gravidanza. Nel 2009 la diagnosi di Malattia di Crohn localizzata in ileo. Nel dicembre 2017 la resezione ileocecale con asportazione di parte di ileo, di colon e appendicectomia. Il reperto morfologico è compatibile con l'anamnesi: morbo di Crohn in fase attiva e stenotante. Il percorso farmacologico della paziente ha visto un susseguirsi di terapie: mesalazina seguita da steroidi sistemici sostituiti dall'azatioprina, interrotta per pancreatite. Nel 2010 l'introduzione della terapia biologica (adalimumab) interrotta tre volte: una per gravidanza e due per miglioramento della sintomatologia, poi regredita. Attualmente la paziente si trova in remissione clinica, endoscopica e bio-umorale, e assume il farmaco regolarmente da ottobre 2018. A giugno 2019 il farmaco viene sospeso: la paziente è in stato di gravidanza e dall'ecografia morfologica è emersa una possibile malformazione fetale.

Materiali-metodi/Timeline: Il 12 giugno perviene alla farmacia una segnalazione di ADR da parte di un medico dell'istituto dove si segnala che, all'ecografia morfologica condotta durante la 21^o settimana di gestazione, viene riscontrata una lieve ectasia dell'uretere destro con lieve incremento delle dimensioni del rene destro del feto. Dalle ecografie svolte nel primo trimestre di gravidanza non era emerso alcun problema, per cui la paziente ha continuato il suo percorso terapeutico con il farmaco biologico. La terapia è stata interrotta alla 24^o settimana di gestazione.

Risultati/Follow up e Risultati: Al prossimo controllo ecografico verrà rivalutata la gravità dell'ADR. **Discussione e Conclusioni:** Per adalimumab, come per molti altri farmaci, sono disponibili dati clinici limitati su gravidanze esposte. Dagli studi di tossicità condotti sulle scimmie non è stata riscontrata tossicità nella madre, né embriotossicità o teratogenicità. La farmacovigilanza, attraverso la segnalazione di ADR, è uno strumento essenziale per definire la sicurezza dei farmaci, biologici e non, soprattutto in popolazioni particolari, non incluse nel setting degli studi clinici.

P511.

ERRORE TERAPEUTICO (ET): SOVRADOSAGGIO DI ZIDOVUDINA NEL NEONATO

M. DI PRIMO², D. LONATI¹, G. SCARAVAGGI¹, E. BUSCAGLIA¹, G. BRUGLIERI³, A. LOSURDO², L. PAPERETTI², V. PETROLINI¹, C. LOCATELLI¹

¹ ICS Maugeri SPA SB - IRCCS Pavia - Centro Antiveneni - Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, Pavia

² ICS Maugeri SPA SB - IRCCS PAVIA - Servizio di Farmacia, Pavia

³ Unità di Pediatria e Neonatologia, AO Marche Nord, Pesaro

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: La Zidovudina (AZT) è solitamente prescritta come terapia antiretrovirale anche per la profilassi primaria dell'HIV nei neonati. Pochi casi di ET da AZT, con vari gradi di manifestazioni cliniche, sono riportati nella letteratura medica (1). Descriviamo un caso di un neonato che ha ricevuto una dose errata di AZT come conseguenza della comprensione errata dell'indicazione fornita dagli operatori sanitari. A un neonato di 3,2 kg viene somministrata dai genitori una dose di 10 volte superiore (10,3ml di AZT 100 mg/10ml ogni 12 ore per 2 giorni) alla dose terapeutica raccomandata nei neonati (8,0 mg/kg, corrispondenti a 1,3 ml ogni 12 ore).

Materiali-metodi/Timeline: Viene effettuato stretto monitoraggio per la possibile comparsa di neutropenia, anemia e acidosi metabolica. I pediatri vengono avvisati della possibile insorgenza

tardiva di neutropenia. **Risultati/Follow up e Risultati:** La profilassi con AZT è ripresa dopo 6 giorni. Il paziente è rimasto asintomatico senza manifestare nessuna sintomatologia prevista.

Discussione e Conclusioni: Dalla ricostruzione dell'ET è emerso che i genitori hanno ricevuto dall'infermiere l'indicazione di utilizzare la siringa da 1 ml (non compresa nella scatola del farmaco) per facilitare la somministrazione della dose prescritta (1,3 ml ogni 12 ore). Tuttavia i genitori hanno utilizzato la siringa da 10 ml, inclusa nella confezione del farmaco, + 0,3 ml utilizzando la siringa da insulina. Il sovradosaggio di AZT è descritto nella letteratura, sempre nella stessa modalità: uso scorretto della siringa inclusa nella confezione. Quando la somministrazione di AZT avviene nei bambini con un peso corporeo oltre 10 kg, questa siringa può essere utilizzata con sicurezza. In caso di profilassi di HIV nei neonati l'istruzione può essere confusa dai genitori, causando sovradosaggi con potenziali conseguenze gravi. Nel nostro caso l'ET si è verificato per "solo 48 ore", probabilmente non sufficienti a causare tossicità. Per evitare questo sovradosaggio involontario, si consiglia: (i) informare correttamente i genitori, (ii) valutare (dal produttore) la dimensione appropriata di siringa, da inserire nella confezione, per una somministrazione corretta del farmaco, per bambini con peso <5kg. **Bibliografia:** Bibliografia: [1] Livshits Z, Hoffman RS, Nelson LS et al. Zidovudine (AZT) overdose in a healthy newborn receiving postnatal prophylaxis. Clin Toxicol 2011;49:747-9.

P512.

ASCESSO INFETTIVO IN PAZIENTE IN TRATTAMENTO CON DENOSUMAB

M. DI PRIMO¹, C. TERAGNI², E. BALLETTI², M. GENTILI¹, V. DACREMA¹, L. PAPERETTI¹, F. MARIANI¹, A. BERNARDO², A. LOSURDO¹

¹ ICS MAUGERI SPA SB - IRCCS PAVIA - SERVIZIO DI FARMACIA, PAVIA

² ICS MAUGERI SPA SB - IRCCS PAVIA - UNITÀ OPERATIVA ONCOLOGIA MEDICA, PAVIA

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Denosumab è un anticorpo monoclonale umano (IgG2) utilizzato per neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso. Tra le reazioni avverse descritte in letteratura l'ascesso è riportato solo in conseguenza a osteonecrosi della mascella, reazione comune (1). Si descrive un caso di sviluppo di ascesso infettivo del pelvico presumibilmente imputabile al farmaco. Uomo di 65 anni, con storia di carcinoma della prostata, inizialmente in trattamento con terapia ormonale (BAT) e successivamente con Abiraterone acetato associato a terapia antirassorbitiva ossea con bifosfonati che sviluppa ascesso infettivo pelvico dopo terapia con Denosumab. **Materiali-metodi/Timeline:** Nel corso degli anni, il paziente è stato sottoposto a resezione endoscopica transuretrale, con successiva comparsa di una fistola urinosa inguinale destra e una all'apice prostatico destro. Veniva effettuato intervento di cistectomia totale, drenaggio della fistola urinosa prostatico-perineale, confezionamento di ureterocutaneostomia bilaterale fino a guarigione parziale. In considerazione del quadro di stabilità di malattia oncologica proseguiva con Leuprorelina 3,75 mg ogni 28 giorni ed iniziava Denosumab 120 mg sc 1 fl ogni 28 giorni, per insufficienza renale cronica di grado I. La terapia è durata 6 mesi. In seguito alla comparsa di edema all'arto inferiore destro con dolore, febbre e diagnosi radiologica di ascesso infettivo, nella profondità del gluteo e della coscia destra, si sospendeva Denosumab. **Risultati/Follow up e Risultati:** Si effettuava drenaggio percutaneo dell'ascesso, con trattamento antibiotico mirato fino a guarigione completa dell'infezione. **Discussione e Conclusioni:** In questo caso la relazione causale tra Denosumab, introdotto in terapia, e l'ascesso pelvico è ipotizzabile, tenendo in considerazione anche la probabilità che cause iatrogene abbiano contribuito alla formazione dell'ascesso. Nella Banca Dati Europea di Farmacovigilanza sono riportati 11 casi di accessi in conseguenza all'assunzione dell'anticorpo monoclonale (2). Nessuno di questi casi riguarda accessi pelvici, tuttavia è un rischio che deve essere considerato.

Bibliografia: (1) Yamagata K, Nagai H, Baba O, Uchida F, Kanno N, Hasegawa S, Yanagawa T, Bukawa H. A Case of Brain Abscess Caused by Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. Case Rep Dent 2016; 2016: 7038618. doi: 10.1155/2016/7038618. Epub 2016 Feb 2. (2) <http://www.adrreports.eu/it/index.html>.

P513.

CASE REPORT: EPATITE ACUTA DA UNA SINGOLA DOSE DI NIMESULIDE

G. LO CRICCHIO¹, L. ZAMPOGNA¹, N. MESSINA², E. TOGLIARDI², L. VENTURA²

¹ Università degli Studi di Milano, Milano,

² ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Nimesulide è un Farmaco Antinfiammatorio Non Steroideo (FANS), correlato, alle dosi raccomandate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, a un rischio di danno epatico grave particolarmente elevato per le giovani donne. Il case report descrive un caso di epatite acuta e steatosi epatica moderato-severa ad eziologia da farmaco dopo assunzione di un'unica dose di nimesulide. In anamnesi: intolleranza glucidica, allergia ad amoxicillina/acido clavulanico e familiarità per K pancreas. Nessuna terapia in atto.

Materiali-metodi/Timeline: -24 Maggio 2019: il paziente, maschio di 57 anni, per comparsa di lombalgia assume una bustina di nimesulide (100 mg). Dopo circa un'ora comparsa di sudorazione algida senza brivido, urine ipercromiche e ittero sclerocutaneo. -29 Maggio 2019: accesso in pronto soccorso in codice giallo, riferisce dolore addominale diffuso a tutti i quadranti. L'ecografia addome superiore mostra fegato con dimensioni lievemente ingrandite, profili arrotondati ed ecostruttura iperecogena e disomogenea per steatosi di grado medio-severo. Ricovero in gastroenterologia. -30 Maggio 2019: l'ecografia addome superiore mostra fegato di dimensioni aumentate in toto. Marker virali negativi (HCV RNA e autoanticorpi non rilevati in seguito a test diagnostico). -3 Giugno 2019: ecografia addome superiore con esito invariato; valori ematici marcatamente alterati: AST 2286, ALT 3184, bilirubina totale 4,76, PCR 3,1. -4 Giugno 2019: gli esami ematici mostrano progressiva riduzione degli indici di necrosi epatica, più lenta riduzione dei valori di bilirubina. Paziente dimesso. -11 Giugno 2019: condizioni cliniche in netto miglioramento. Esami ematici: AST 97, ALT 161, bilirubina totale 1,96. **Risultati/Follow up e Risultati:** I clinici dimettono il paziente con diagnosi di epatite acuta da nimesulide, raccomandando assoluta astensione da FANS e bevande alcoliche e una dieta povera di grassi. In data 11/06/2019 il controllo degli esami ematici in regime di post-ricovero ha mostrato un netto miglioramento del quadro clinico. **Discussione e Conclusioni:** Diversi studi dimostrano che nimesulide non è più efficace né più tollerato rispetto ad altri FANS. I dati del database europeo di Farmacovigilanza mostrano che l'uso di nimesulide è associato a un rischio due volte maggiore di grave danno epatico rispetto ad altri FANS, con la necessità di trapianto di fegato in un numero non trascurabile di casi. Nonostante i dati di letteratura, concordati a livello internazionale, sulla tossicità di questo farmaco, la nimesulide viene in alcuni casi preferita alle molteplici alternative terapeutiche presenti sul mercato. La segnalazione di sospette reazioni avverse è fondamentale per consentire alle autorità regolatorie la valutazione del rapporto rischio/beneficio correlato all'uso di nimesulide. **Bibliografia:** Nimesulide: patients still exposed to a risk of severe hepatitis. *Prescrire Int* 2011;20(116):125-6. Ferreiro C et al. Toxic hepatitis caused by nimesulide, presentation of a new case and review of the literature. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23(9):428-30.

P514.

CASE REPORT: POLMONITE INTERSTIZIALE DA MICOFENOLATO

G. LO CRICCHIO¹, L. ZAMPOGNA¹, N. MESSINA², L. GAMBETTA¹, M. DEL VECCHIO¹, E. TOGLIARDI², L. VENTURA²

¹ Università Degli Studi di Milano, Milano

² ASST Santi Paolo e Carlo - Presidio San Carlo, Milano

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Il micofenolato, in associazione con ciclosporina e corticosteroidi, è indicato per la profilassi del rigetto acuto in pazienti sottoposti a trapianto allogenico renale, cardiaco o epatico. Il case report descrive un caso di polmonite grave, correlata all'uso di micofenolato, in un paziente, maschio di 54 anni, che ha subito trapianto renale nel 2016 ed iniziato terapia immunosoppressiva. Nell'aprile 2018 viene ricoverato per polmonite; quando il quadro clinico peggiora, viene interrotta la terapia con micofenolato e osservato un netto miglioramento. Gli esami diagnostici effettuati durante il decorso clinico hanno sempre dato esito negativo per la ricerca di batteri o virus responsabili dell'infezione. **Materiali-metodi/Timeline:** -Dicembre 2016: trapianto di rene e inizio

terapia con micofenolato, ciclosporina e metilprednisolone. -24 Aprile 2018: ricovero per polmonite interstiziale con addensamenti multipli bilaterali, febbre, tosse, dispnea per minimi movimenti, trattato con piperacillina+tazobactam. -29 Aprile 2018: peggioramento quadro clinico, dimezza la dose di micofenolato, aumenta quella di metilprednisolone. Inizio terapia con levofloxacina, effettuato rx torace che evidenzia sindrome da distress respiratorio acuto. -3 Maggio 2018: esami su urine, sangue, escreato, test HIV danno esito negativo. Globuli bianchi in aumento e shock settico. Interrotta la terapia immunosoppressiva; introdotti caspofungina, meropenem, vancomicina e sedazione con midazolam. -4 Maggio 2018: ricerca Cytomegalovirus ed Epatite B e C con esito negativo. -9 Maggio 2018: vancocinemia elevata (da 8.2 a 23.7). Riduzione del dosaggio di vancomicina. Prosegue sedazione. -14 Maggio 2018: analisi su urine e campioni faringeo e rettale danno esito negativo. -15 Maggio 2018: emocolture negative. Sospetta polmonite da micofenolato, reintrodotta solo ciclosporina 35mg/ 2volte a settimana. -23 Maggio 2018: netto miglioramento del quadro clinico. **Risultati/Follow up e Risultati:** Il decorso clinico del paziente, che ha mostrato un netto miglioramento al dechallenge, e la presenza di esami diagnostici negativi induce a pensare ad un caso di polmonite da micofenolato. La variazione della terapia immunosoppressiva ha portato ad un netto miglioramento dei sintomi. **Discussione e Conclusioni:** I pazienti trattati con farmaci immunosoppressori sono esposti a un rischio maggiore di infezioni opportunistiche che possono condurre a esiti fatali, come descritto in diversi studi. Il cambio di terapia immunosoppressiva può condurre ad un significativo miglioramento del quadro clinico di questi pazienti. Allo scopo di aumentare le conoscenze sulla cinetica e dinamica di queste terapie e sui fattori che possono influenzarle, stabilire target appropriati e ottenere un equilibrio ottimale tra efficacia immunosoppressiva e tossicità, risultano fondamentali il monitoraggio regolare dei pazienti e la segnalazione di ADR riscontrate nel periodo post-marketing. **Bibliografia:** Banca dati AIFA; Cossart AR et al. Characterizing the pharmacokinetics and pharmacodynamics of immunosuppressant medicines and patient outcomes in elderly renal transplant patients. *Transl Androl Urol* 2019;8 (Suppl 2): S198-S213.

P515.

CASE REPORT: INSUFFICIENZA RENALE ACUTA IN SOSPETTA TOSSICITÀ DA KETOROLAC

S.M.A. GIORDANO¹, G. BERTINO¹, D. FABBRO¹, F. CATTEL¹

¹ A.O.U. CITTÀ DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA DI TORINO

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: L'insufficienza renale acuta (IRA) è caratterizzata da riduzione della funzionalità renale e calo della velocità di filtrazione glomerulare. Di seguito viene riportato il caso di un paziente che ha sviluppato IRA dopo somministrazione di Ketorolac. La letteratura scientifica fornisce dati relativi ad IRA legata alla somministrazione di Ketorolac e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) nella sezione "effetti indesiderati" la riporta come reazione avversa a frequenza non nota. Paziente maschio, età 31 anni, recente intervento di riduzione e sintesi frattura metatarso. **Materiali-metodi/Timeline:** In data 22/03/2019 il paziente ha subito un intervento di riduzione e sintesi frattura V metatarso del piede destro, con somministrazione di Ketorolac (90mg), Tramadol (300mg) e Paracetamol per il controllo del dolore. Il 24/03/2019 il paziente osserva la comparsa di lombalgia con irradiazione ai fianchi, inappetenza e sensazione di nausea e sete; il 26/03 si reca in Pronto Soccorso (PS). All'arrivo in PS: PA85/60mmHg, FC56bpm, SaO2-97%. Esame obiettivo, RX lombosacrale ed ecografia all'addome nella norma. Gli esami ematici mostrano un aumento della creatinina (2,3mg/dL) e l'esame delle urine mostra un livello di albumina pari a 100mg/dL. Il clinico ipotizza IRA in sospetta tossicità da Ketorolac. Il paziente viene ricoverato con l'indicazione di idratazione con 500cc di elettrolitica 3vv/die, monitoraggio della diuresi e dei valori degli esami ematochimici e delle urine. **Risultati/Follow up e Risultati:** A seguito del trattamento, si osserva un progressivo miglioramento della creatinemia (1,60mg/dL) e diminuzione della proteinuria; il paziente viene dimesso in data 02/04/2019. La segnalazione di sospetta reazione avversa è stata inserita sul portale MEREAFaPS e sulla RNF indicando come reazioni avverse (ADR) insufficienza renale acuta e tossicità da farmaco. La reazione è stata valutata come grave poiché il paziente è rimasto circa 12 ore in PS ed è stato ricoverato. Il nesso di causalità, valutato secondo l'algoritmo di

Naranjo, è risultato essere probabile (punti 8). Da un'elaborazione sul sistema RAM risulta che nel periodo 2017-2019 sono state fatte 222 segnalazioni (116 ADR gravi) riguardanti il Ketorolac, 114 ADR sono insorte in pazienti tra 18 e 65 anni, 14 hanno riguardato patologie renali e di queste 2 sono state classificate come IRA. **Discussione e Conclusioni:** La letteratura e il RCP riportano una possibile correlazione tra la somministrazione di Ketorolac e l'insorgenza di IRA. È perciò importante utilizzare questo farmaco per il controllo del dolore post-operatorio ai dosaggi consigliati e istruire il paziente, una volta dimesso, a prestare attenzione a qualsiasi sintomo si manifesti nei giorni successivi all'intervento.

P516.

CASE REPORT: L'ABITO NON FA IL MONACO? RESISTENZA ALL'EPARINA SODICA

O MANCATA RISPOSTA ALL'ANALOGO EQUIVALENTE?

I. CLERICI¹, A. IEZZI¹, J. VILLA¹, E. OMODEO SALÈ²

¹ CENTRO CARDIOLOGICO MONZINO, MILANO

² ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA/CENTRO CARDIOLOGICO MONZINO, MILANO

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: La causa più frequente di resistenza all'eparina risiede nella carenza di antitrombina (AT). Tuttavia, esistono casi di eparino-resistenza non AT-mediata meno prevalenti in letteratura. Presenteremo un caso riguardante la possibile insorgenza di eparino-resistenza non AT-mediata durante un intervento cardiocirurgico. Uomo caucasico, 53 anni, non fumatore, iperteso. A Dicembre 2013 riscontro di soffio cardiaco e di insufficienza mitralica (IM). Nel Luglio 2014 indicazione chirurgica di correzione della valvulopatia mitralica; intervento rimandato per motivi personali. Il 02/05/2019 si eseguiva valvuloplastica; con somministrazione di un bolo di 25000 UI di Eparina. Al controllo dell'ACT il valore era 120, non adeguato all'instaurazione di circolazione extracorporea. Si somministrava Antitrombina III e ulteriori dose di eparina ma il valore di ACT rimaneva invariato. Si procrastinava l'intervento in attesa di approfondimento. L' 08/05/2019 si richiedeva consulenza ematologica: livelli di AT nei limiti (114%), fattore VIII (142%) ai limiti superiori della norma. Per sospetta eparino-resistenza, veniva raccomandato uno studio con dose test di eparina sodica per valutare la risposta biologica. **Materiali-metodi/Timeline:** - 12/2013: diagnosi IM; - 07/2014: indicazione chirurgica di valvuloplastica mitralica; - 05/2019: valvuloplastica della mitrale. Intervento non effettuabile per mancata eparinizzazione con Pharepa; - 05/2019: consulenza ematologica; livelli di AT e fattore VIII nella norma; - 06/2019: test a dosi crescenti di Epsoclar; correlazione dose risposta adeguata; - 07/2019: valvuloplastica della valvola mitrale; eparinizzazione sistemica con eparina Epsoclar, nessuna complicanza. **Risultati/Follow up e Risultati:** Il 04/06/2019 si eseguiva test con dosi crescenti di Epsoclar con correlazione dose-risposta adeguata. Il 10/07/2019 intervento di valvuloplastica, previo nuovo test dose-risposta di Epsoclar. Si procedeva a eparinizzazione sistemica con Epsoclar e verifica dell'azione anticoagulante. Ottenuto l'ACT corretto si procedeva all'impianto della circolazione extracorporea con successivo intervento. **Discussione e Conclusioni:** Il caso clinico mostra un mancato effetto terapeutico dopo somministrazione di eparina Parepha. I risultati dello studio dose-risposta mostrano un'adeguata correlazione con esclusione di eparino-resistenza non AT-mediata. Esaminando l'analogo dell'eparina somministrato è emerso che la mancata eparinizzazione era avvenuta con Pharepa mentre i test condotti prevedevano l'utilizzo di Epsoclar, impiegata anche durante il secondo intervento. Delle 38 segnalazioni ADR inserite in Rete Nazionale di Farmacovigilanza aventi come farmaco sospetto Pharepa il 16.7% riguarda un mancato effetto terapeutico del medicinale. Tutte le ADR sono gravi e due hanno portato al decesso del paziente. Il case report evidenzia come possano sussistere differenze di risposta tra analoghi di sintesi e sottolinea l'importanza di procedere con approfondimenti in caso di dubbio diagnostico.

P517.

FARMACI E ALLATTAMENTO: IL FARMACISTA COINVOLTO NELLA PROTEZIONE, PROMOZIONE E SOSTEGNO ALL'ALLATTAMENTO AL SENO*. L'ESPERIENZA DI UNA AZIENDA USL DELL'EMILIA ROMAGNA

V. Valastro¹, F. Quaka¹, C. Nobili¹, F. Giura¹, D. Savini¹, E. Sangiorgi¹

¹ Dipartimento Farmaceutico, Ausl di Bologna, BOLOGNA

² Dipartimento di Farmacia e BioTecnologie (FaBIT), Università di Bologna, BOLOGNA

³ Dipartimento Materno-Infantile, Ausl di Bologna, BOLOGNA

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Nel Dipartimento Materno-Infantile dell'AUSL è in corso uno studio di monitoraggio dell'uso di farmaci/integratori durante l'allattamento e di raccolta di eventuali reazioni avverse ai farmaci (ADR), in madri e neonati. Il farmacista, insieme a medici e infermieri, raccoglie informazioni sulla durata media e prevalenza dell'allattamento nei primi sei mesi di vita in neonati sani nati a termine e sulle abitudini delle madri, al fine di valutare se i farmaci possano costituire causa di interruzione dell'allattamento. **Materiali-metodi/Timeline:** Il progetto, avviato a febbraio 2018 e ancora in corso, prevede la somministrazione, da parte del monitor-farmacista, di un questionario alle mamme (con consenso informato), in tre momenti (nascita o primo vaccino, terzo e sesto mese di vita). Il questionario contiene dati materni e neonatali, eventuali ADR, farmaci assunti e/o diffidenza ad assumere farmaci. Viene effettuato un follow up telefonico per proseguire il monitoraggio. Le informazioni raccolte sono inserite in un database. **Risultati/Follow up e Risultati:** Sono state intervistate 506 madri. Alla prima rilevazione, 369 madri (72,9%) allattavano in modo esclusivo, 109 (21,5%) effettuavano l'allattamento misto, e 27 (0,05%) non allattavano. 5 madri hanno sospeso l'allattamento per motivi logistici. Al terzo mese, è risultato che in 114 (22,5%) casi veniva proseguito l'allattamento esclusivo, in 38 l'allattamento misto. 15 bambini assumevano anche altre bevande. Al sesto mese solo in pochi casi si proseguiva l'allattamento esclusivo. 196 mamme assumevano farmaci e in 141 casi, terapie complementari. 3 mamme sospendevano temporaneamente l'allattamento per assumere farmaci, 25 sospendevano la terapia farmacologica per allattare, 35 sostituivano un farmaco con un altro. I farmaci più utilizzati sono stati: paracetamolo, ibuprofene, amoxicillina, levotiroxina. Il 3% delle mamme assumeva anticoncezionali. Emerge una forte reticenza nell'assunzione del caffè, mentre è comune l'assunzione di tisane al finocchio. Circa il 6% delle mamme fumava durante l'allattamento. Durante il periodo esaminato, sono state registrate 2 ADR nei lattanti e 7 nelle mamme. **Discussione e Conclusioni:** Lo studio, approvato dal Comitato Etico, permette di mantenere viva l'attenzione su una fase in cui la letteratura medica è limitata. La maggior parte dei farmaci non si concentra nel latte materno in livelli clinicamente significativi e l'interruzione della terapia dovrebbe avvenire solo se rischioso per la salute del bambino e della madre. Spesso l'allattamento al seno è compatibile con l'aspirazione materna a curarsi, ma è necessario proseguire col monitoraggio considerata la mancanza di informazioni disponibili. **Bibliografia:** Ministero della salute - gennaio 2018. Position statement sull'uso di farmaci da parte della donna che allatta al seno.

P518.

ANALISI RETROSPETTIVA DEI CONSUMI E DELLE ADR DI INSULINA GLARGINE ORIGINATOR E INSULINA GLARGINE BIOSIMILARE IN REGIONE PIEMONTE NEL TRIENNIO 2016-2018

S. COSTANTINO¹, S. D'ANNA¹, M. LECIS¹, S. MASUCCI¹, E. PIEROBON¹, S. SCALPELLO¹, I. SOLAZZI¹, M. TONELLI¹, R. FRUTTERO²

¹ SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN FARMACIA OSPEDALIERA, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO, TORINO

² DIPARTIMENTO DI SCIENZA E TECNOLOGIA DEL FARMACO, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO, TORINO

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: La perdita della copertura brevettuale dei medicinali biologici permette l'entrata sulla scena terapeutica dei biosimilari, medicinali "simili" per qualità, efficacia e sicurezza ai prodotti originatori di riferimento non più soggetti a copertura brevettuale. Ad oggi è evidente che l'impiego dei biosimilari nella pratica clinica rappresenti un'opportunità in termini di riallocazione delle risorse economiche per il SSN garantendone la sostenibilità. L'obiettivo del presente lavoro consiste in un'analisi retrospettiva del consumo di Insulina glargine originator e Insulina glargine biosimilare in Regione Piemonte con lo scopo di confrontare i dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), relativi ai due medicinali. **Materiali-metodi/Timeline:** Le reazioni avverse al farmaco (ADR), segnalate

nel triennio 2016-2018 nella Regione e relative ai medicinali oggetto dell'analisi, sono state estratte dalla RNF. I dati sono stati processati valutando sesso ed età dei pazienti, la gravità delle ADR e i distretti coinvolti per SOC (Classificazione Sistemica Organica), secondo il dizionario MedDRA. Il numero di ADR è stato rapportato ai dati di consumo, estratti mediante applicativo specifico. **Risultati/Follow up e Risultati:** Le ADR segnalate sono state 59 per Insulina glargine originator e 86 per Insulina glargine biosimilare. Rapportando questo dato ai consumi, 836.200 e 1.680.345 penne di insulina rispettivamente, si è osservato come la frequenza di segnalazioni di ADR, ogni 1000 penne consumate, fosse rispettivamente di 0.07 e 0.05. L'età media dei pazienti coinvolti era di 72 anni (mediana 76) per Insulina glargine originator, 59% maschi e 41% femmine. Per Insulina glargine biosimilare l'età media era di 73 anni (mediana 75), 51% maschi e 49% femmine. L'81% delle ADR segnalate per Insulina glargine originator sono state classificate come gravi, di cui il 78% come "ospedalizzazione o il prolungamento della stessa"; le ADR classificate come gravi per Insulina glargine biosimilare sono state il 38% sul totale, ed hanno pesato maggiormente le "altre condizioni clinicamente rilevanti" (55%) rispetto alle "ospedalizzazioni" (45%). Le ADR segnalate per Insulina glargine originator hanno riguardato soprattutto "Disturbi del metabolismo e della nutrizione" (52%), "Patologie del sistema nervoso" (22%), "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" (11%). Quelle segnalate per Insulina glargine biosimilare hanno riguardato maggiormente "Disturbi del metabolismo e della nutrizione" (30%), "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" (29%), "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" (13%), "Patologie del sistema nervoso" (10%). **Discussione e Conclusioni:** Nel complesso, si ritiene che i dati di farmacovigilanza disponibili confermino un analogo profilo di sicurezza tra l'insulina glargine originator ed il suo primo biosimilare. L'aumento del numero di ADR segnalate si può ricondurre ad un aumento dell'utilizzo del biosimilare, consentendo un risparmio di risorse.

P519. L'IMPORTANZA DEI PROGETTI DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA: L'ESPERIENZA DI UNA ASST DELLA REGIONE LOMBARDIA

V. MARTINELLI¹, A. SECOMANDI², A. TALIENTI³, D.B. BONZI⁴, D. FERRANTE⁵

¹ Asst Bergamo Est, Seriate

² Università degli studi di Milano, SSFO, Milano

³ 1, Seriate

⁴ 1, Seriate

⁵ 1, Seriate

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Tra gli obiettivi dei progetti di Farmacovigilanza attiva vi sono, tra gli altri, quello di promuovere e sensibilizzare gli operatori sanitari e i cittadini alla segnalazione di qualsiasi avvento avverso osservato. A tal proposito Regione Lombardia, nel 2017, ha deliberato l'assegnazione dei finanziamenti destinati a tali progetti. Presso la nostra ASST, durante l'anno 2018 sono state bandite ed assegnate due borse di studio relative al progetto MEREAFAPS 5.0 (Monitoraggio epidemiologico di reazioni ed eventi avversi da farmaci in ambito polispecialistico) con l'obiettivo di rilevare reazioni ed eventi avversi a farmaci che causano il ricorso alle strutture ospedaliere e nel contempo sensibilizzare il personale medico e sanitario alla cultura della farmacovigilanza. **Materiali - metodi/Timeline:** Il progetto prevede la raccolta e l'elaborazione di reazioni avverse (ADR) attraverso l'analisi dei verbali di accesso al Pronto Soccorso dei quattro presidi dell'ASST, delle cartelle cliniche, degli schemi terapeutici chemioterapici e tramite la segnalazione spontanea da parte del medico o di altro operatore sanitario. Per ogni segnalazione spontanea il farmacista effettua una relazione in cui elabora il riassunto dell'ADR e del quadro clinico, calcola il nesso di causalità ed analizza eventuali interazioni farmacologiche tra i farmaci sospetti e predispone una consulenza farmacologica contenente l'incidenza dell'evento avverso in Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) ed Eudravigilance, e possibili alternative terapeutiche al farmaco sospetto. Tale rapporto viene poi inviato come feedback al segnalatore unitamente al codice ministeriale attribuito da AIFA alla scheda. **Risultati/Follow up e Risultati:** Durante l'anno 2018 sono state segnalate nei presidi della nostra Azienda n°348 sospette reazioni avverse conseguenti all'uso di

farmaci. Il dato è quasi quadruplicato rispetto all'anno precedente (97 schede inserite in RNF), con un aumento del numero di segnalazioni del 258,8% che ha riguardato soprattutto l'ultima parte dell'anno, in corrispondenza dell'assegnazione delle borse di studio in Azienda. **Discussione e Conclusioni:** L'attivazione del progetto presso l'ASST ha portato ad un notevole incremento di segnalazioni di ADR rispetto al 2017. Dall'analisi dei feedback ricevuti è inoltre emerso l'apprezzamento per il nuovo progetto da parte di tutti i clinici che hanno provveduto all'inserimento della relazione effettuata dal farmacista in cartella clinica. Partendo da questi presupposti, ci si propone di continuare sulla strada intrapresa, incrementando ulteriormente la qualità e il numero di segnalazioni nell'anno 2019.

P520. BELIMUMAB ED EVENTO PSICHIATRICO GRAVE

S. SAPONARO¹, S.N. Cox¹, G. Redavid¹, G. Grimaldi¹, A.S. Lonigro¹, R. Lupoli¹, D. Ancona², P. Stella³

¹ CRFV-Puglia, Bari-Trani

² Dipartimento Farmaceutico ASL BT, Trani

³ Servizio Politiche del Farmaco-Regione Puglia, Bari

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Belimumab è un anticorpo monoclonale IgG1 specifico per la proteina solubile umana che stimola i linfociti B (BLYS, chiamato anche BAFF e TNFSF13B). Belimumab blocca il legame del BLYS solubile, un fattore di sopravvivenza della cellula B, con i suoi recettori sulle cellule B. Belimumab non lega le cellule B direttamente, ma con il legame BLYS, inibisce la sopravvivenza delle cellule B, incluse le cellule B autoreattive, e riduce la differenziazione delle cellule B a plasmacellule produttrici immunoglobuline. I livelli di BLYS sono elevati nei pazienti affetti da LES e altre malattie autoimmuni. Vi è una associazione tra i livelli plasmatici di BLYS e l'attività della malattia LES. Il contributo relativo dei livelli di BLYS alla patofisiologia del LES non è del tutto compreso. Belimumab è indicato come terapia aggiuntiva nei pazienti adulti con lupus eritematoso sistemico (LES) attivo, autoanticorpi-positivo, con un alto grado di attività della malattia (ad esempio anti-dsDNA positivi e basso complemento) nonostante la terapia standard. La depressione è elencata anche come reazione avversa nel RCP. **Materiali-metodi/Timeline:** Su richiesta delle Autorità Regolatorie, è stato condotto uno studio post marketing, randomizzato, controllato con placebo (BEL115467) con lo scopo di valutare la mortalità da qualsiasi causa e gli eventi avversi di interesse speciale predefiniti, compresi eventi psichiatrici gravi selezionati. Lo studio è condotto a livello globale ed è attualmente in corso. Lo studio non ha escluso i pazienti con anamnesi di precedenti disturbi psichiatrici/dell'umore. **Risultati/Follow up e Risultati:** Si sono recentemente resi disponibili i dati ad un anno, che mostrano un aumentato rischio di eventi avversi gravi di depressione, ideazione, comportamento suicidario o autolesionismo in pazienti trattati con Belimumab, rispetto a pazienti trattati con placebo. I pazienti effettivamente sottoposti al trattamento sono: Numero Soggetti Placebo (N=2001) mentre Belimumab EV 10 mg/kg (N=2002). Numero di pazienti che hanno segnalato depressione è pari a 0.3% (N soggetti/2002) mentre per chi ha manifestato comportamento suicidario o autolesionismo pari a 0.7%. (N soggetti 15/2002); trattamento placebo <0,2%. **Discussione e Conclusioni:** Conclusioni Alla luce degli studi realizzati l'AIFA ha pubblicato una nota informativa (27/3/2019) nella quale attenziona il nuovo rischio con un tempestivo aggiornamento sull'utilizzo del farmaco. La Nota recita che i pazienti devono essere valutati rispetto a questi rischi prima di iniziare il trattamento con Belimumab e devono essere monitorati durante il trattamento. A livello regionale non sono stati segnalati eventi psichiatrici gravi in pazienti affetti da LES trattati con Belimumab.

P521. ANALISI DELLE INTERAZIONI TRA FARMACI NEI PAZIENTI PLURITRATTATI

L. RUFFOLO¹, E. CRISTOFALO¹, I. SCONZA¹, B. PIRO²

¹ Università degli Studi Magna Graecia-SSFO, Catanzaro

² ASP di Cosenza-UOSD Farmacovigilanza, Cosenza

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Le interazioni tra farmaci (DDI) nei pazienti in politerapia sono spesso causa di tossicità, ospedalizzazioni, co-morbidità e, nei casi più gravi, morte. Il nostro obiettivo è analizzare le DDI relative alle

prescrizioni di farmaci nel nostro territorio di riferimento nell'anno 2018, al fine di prevenire eventuali criticità d'uso e migliorare l'approccio prescrittivo. **Materiali-metodi/Timeline:** Sono state estratte dal Database Aziendale ed elaborate attraverso un programma di calcolo elettronico le prescrizioni erogate nel nostro territorio (298.000ab). Le DDI sono state classificate in tre livelli di criticità: Maggiore (DDI-A), Moderata (DDI-B), Minore (DDI-C). I pazienti sono stati stratificati per classe di DDI e farmaci prescritti. **Risultati/Follow up e Risultati:** Nell'anno 2018 nella popolazione assistita risultano 70 diverse associazioni di farmaci potenzialmente interagenti, di cui 30(42,9%) Maggiori, 14(20%) Moderate, 26(37,1%) Minori. 13.871 prescrizioni corrispondenti a 2.271 assistiti presentano DDI-A; di questi pazienti 2.071(91,2%) presentano prescrizioni contemporanee di clopidogrel e inibitori di pompa, omeprazolo (1.408) ed esomeprazolo (663), associazione che comporta inibizione del CYP2C19 con riduzione dell'efficacia dell'antiaggregante. Il restante 8,8% presenta prescrizioni contemporanee di antiaritmici con antibiotici o antiepilettici. I soggetti maggiormente coinvolti sono gli over75: 1.175 pazienti (51,7%). Riguardo le DDI-B, su un totale di 342 assistiti, pari a 1.723 prescrizioni, 119 pazienti (34,8%) assumono contemporaneamente clopidogrel e warfarin e 111 pazienti (32,5%) hanno prescrizioni contemporanee di clopidogrel e dabigatran; in entrambi i casi l'associazione comporta inibizione additiva della coagulazione, con conseguente aumento del rischio di emorragie. 31 pazienti (9,06%) assumono contemporaneamente simvastatina e itraconazolo, con inibizione del metabolismo della simvastatina mediato da CYP450-3A4 e aumento del rischio di miopatie o rhabdomiolisi. Il restante 23,64% assume contemporaneamente antibiotici potenzialmente interagenti tra loro. Anche in questo caso, il 50,3% (172) dei pazienti è over75. Riguardo le DDI-C, sono state individuate 3.981 prescrizioni corrispondenti a 662 assistiti, di cui 329(49,7%) presentano prescrizione contemporanea di simvastatina e antiaritmici/antipertensivi, in particolare amiodarone (164), verapamil (89) e diltiazem (76), con inibizione del metabolismo della simvastatina mediato dal CYP450-3A4, e conseguente aumento del rischio di miopatia e rhabdomiolisi. Negli altri casi sono state riscontrate co-prescrizioni di: furosemide/torasemide e litio; omeprazolo e metotrexato. Il 51,5% (341) dei pazienti ha più di 75anni. **Discussione e Conclusioni:** I dati di queste analisi, correlati a quelli di letteratura sulla efficacia e sicurezza, sono oggetto di approfondimento e discussione con i prescrittori al fine di migliorare la qualità dell'assistenza nei pazienti (soprattutto anziani che, come evidenziato, sono maggiormente coinvolti) ed intercettare potenziali situazioni di rischio che possano compromettere l'efficacia delle terapie. **Bibliografia:** Garattini e Nobili: Interazioni tra farmaci. Drug Interaction Facts 2012-Stockley: Interazioni Farmacologiche 2011.

P522.

NUSINERSEN: TOLLERABILITÀ E SICUREZZA POST-MARKETING DI UN FARMACO INNOVATIVO

G. RUBBINI¹, F. RUGGIERO², D. Mazza¹, G. Mangoni¹, F. Corrà¹, A. ESPOSITO², C. PANICO², C. PARATI², A. Luoni², M. Medaglia²

¹ Università degli studi di Milano, Milano

² ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Nusinersen, somministrato per via intratecale alla dose fissa di 12 mg, ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) nel Maggio 2017 per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale 5q. Lo schema posologico prevede una fase di carico (4 dosi ai tempi T0, T14, T28 e T63) e una fase di mantenimento con dose fissa ogni 120 giorni. Trattandosi di farmaco ad alto costo, innovativo, Nusinersen è sottoposto a monitoraggio AIFA per osservarne il profilo rischio/beneficio nella fase post-marketing. Infatti, data la recente AIC, in letteratura non vi sono numerosi dati di tollerabilità/sicurezza del farmaco. Obiettivo del lavoro è analizzare le reazioni avverse a farmaco (ADR) nella nostra azienda socio sanitaria territoriale (ASST) nel periodo successivo alla commercializzazione del Nusinersen. **Materiali-metodi/Timeline:** Le ADR segnalate dal personale sanitario del centro prescrittore/ utilizzatore di Nusinersen alla nostra ASST sono state inserite e catalogate in un Database strutturato per evidenziare dati necessari all'analisi. Oltre alla descrizione ADR sono stati indicati: segnalatore, tipologia, ATC del farmaco sospetto, età e sesso del paziente,

gravità ed esito dell'ADR, nesso di casualità. Il periodo analizzato è il biennio Maggio 2017-2019. **Risultati/Follow up e Risultati:** Sono state segnalate 8 ADR: 3 gravi e 5 non gravi. Nel dettaglio le ADR gravi, a carico di apparato respiratorio e nervoso, hanno evidenziato ospedalizzazione, pericolo di vita e altra condizione clinicamente rilevante in percentuali sovrapponibili. La totalità delle ADR gravi è stata valutata come "possibile" secondo algoritmo di Naranjo; oltre la metà dei casi esitava in "risoluzione con postumi". Nessuna differenza rilevante è stata riscontrata circa sesso ed età dei pazienti. Il 60% delle ADR non gravi ha riguardato il sistema nervoso mentre il restante 40% fa riferimento in stessa percentuale a traumi e eruzioni cutanee. Non è stata necessaria alcuna interruzione di terapia. Ad eccezione dell'eruzione cutanea zosteriforme, il dato prevalente nella nostra ASST è in linea con quello nazionale in termini di descrizione di ADR. **Discussione e Conclusioni:** L'analisi qualitativa delle ADR segnalate presso la nostra ASST evidenzia una capillare attività di monitoraggio, fondamentale per un farmaco che ha, attualmente, pochi dati a supporto sulla safety post-marketing. Il dato, seppur preliminare, è piuttosto significativo poiché tiene conto della ristretta finestra temporale, del basso numero di pazienti trattati e dell'esiguo numero di centri prescrittori nazionali. È essenziale che le attività di farmacovigilanza verso farmaci innovativi vengano ulteriormente implementate al fine di garantire una migliore conoscenza degli aspetti clinici legati ad una corretta e sempre più consapevole gestione della terapia.

P523.

ACCESSO DEL PAZIENTE ANZIANO IN UNA STRUTTURA RESIDENZIALE E RICOGNIZIONE FARMACOLOGICA.

QUALI INTERAZIONI EVITABILI?

I. POMILIO¹, S. RAFAIANI¹, D. FELICIANI¹, I. MAZZONI¹

¹ ASSISTENZA FARMACEUTICA TERRITORIALE - AV5 - ASUR MARCHE, ASCOLI PICENO

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Negli ultimi anni, la crescita dell'aspettativa di vita, ha determinato un aumento di patologie croniche concomitanti. Da ciò ne deriva un approccio politerapico e quindi l'instaurarsi di potenziali interazioni farmacologiche. L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare le terapie farmacologiche dei pazienti anziani al momento dell'accesso presso una struttura residenziale così da fornire raccomandazioni circa i trattamenti potenzialmente inappropriati. **Materiali-metodi/ Timeline:** La ricognizione terapeutica ha coinvolto 8 strutture residenziali durante il 1° quadrimestre 2019. Per l'analisi delle interazioni farmacologiche è stato utilizzato il database dell'Istituto Mario Negri. **Risultati/Follow up e Risultati:** I pazienti esposti al rischio di interazioni farmacologiche sono stati in totale 37 (età media 86 anni), di cui 7 uomini e 30 donne. Di questi, 14 provenivano da una abitazione privata, 5 da un'Unità Operativa Ospedaliera e 17 da una struttura residenziale diversa rispetto a quella in esame. Dall'analisi si è riscontrato che, per 284 principi attivi concomitanti, le interazioni sono state in totale 151; di cui 14 di rilevanza clinica Minore (A), 103 Moderata (B), 21 Maggiore e 16 Controindicata o Molto Grave (D). Dalla valutazione è emerso che, dei pazienti in esame, 14 erano in cura con farmaco antipsicotico e 9 con altri farmaci attivi sul SNC. **Discussione e Conclusioni:** I pazienti esposti ad effetti collaterali maggiori sono quelli trattati con farmaci attivi sul SNC. Tra questi la cardiotoxicità è il più frequente, in particolare l'effetto additivo sul prolungamento del QT conseguente all'associazione di diuretici dell'ansa (Furosemide) con antipsicotici atipici (Quetiapina). È stata riscontrata anche la somministrazione di antidepressivi NaSSA (Fluvoxamina) e Antidepressivi SSRI (Mirtazapina) che, oltre a dare possibili effetti collaterali a livello cardiologico, espone al rischio di crisi ipertensive e sindrome serotoninergica. Un'altra potenziale interazione è quella derivante dal trattamento concomitante di Aspirina e antidepressivi NaSSA (Fluvoxamina) a cui segue il rischio di emorragie intracraniche. I dati ottenuti mostrano come la popolazione geriatrica sia esposta a effetti collaterali conseguenti soprattutto ad interazioni con farmaci attivi sul SNC. A tal proposito va ricordato che, il trattamento prolungato con farmaci antipsicotici nei soggetti anziani affetti da demenza, aumenta il rischio di eventi cerebrovascolari (come ictus o attacchi ischemici transitori) e l'utilizzo degli antidepressivi determina un decadimento delle funzioni psicomotorie. Ciò implica la necessità di rivalutare il profilo

rischio-beneficio delle terapie per ridurre il rischio di mortalità e migliorare gli esiti.

P524.

PROFLO DI SICUREZZA DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA NEI PAZIENTI PEDIATRICI: ANALISI DESCRITTIVA DEI DATI DI SEGNALAZIONE SPONTANEA DI REGIONE LOMBARDBIA

M.C. BILANCIO¹, F. CONGI¹, G. MOSINI², V. BATTINI²,

I. FORTINO¹, L. MERLINO³, O. LEONI^{1,3}, A.A. NISIC^{1,4}

¹ CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA LOMBARDBIA, MILANO

² SERVIZIO DI FARMACOVIGILANZA, ASST FATEBENEFRAPELLI SACCO, MILANO

³ OSSERVATORIO EPIDEMIOLOGICO REGIONE LOMBARDBIA, MILANO

⁴ AGENZIA TUTELA DELLA SALUTE (ATS) DELLA BRIANZA, MONZA

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Le reazioni avverse a farmaci (ADR) nella popolazione pediatrica richiedono una valutazione specifica, in quanto possono differire sostanzialmente per frequenza, natura e gravità da quelle degli adulti, soprattutto a causa delle diverse caratteristiche fisiologiche cui conseguono modifiche dei principali parametri farmacodinamici e farmacocinetici. Inoltre, la scarsa disponibilità di medicinali con indicazione o forma farmaceutica specifiche per l'età pediatrica, determinano spesso un uso "off-label" in questa sottopopolazione. Questo studio si propone di effettuare un'analisi descrittiva delle sospette ADR segnalate in Lombardia attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), riconducibili alla somministrazione di antibiotici in pazienti pediatrici, evidenziando i casi di uso off-label, errore terapeutico (inteso come errore di prescrizione, dispensazione, somministrazione o assunzione del farmaco), abuso e misuso. **Materiali-metodi/Timeline:** Sono stati estratti i dati relativi alle segnalazioni inserite dal 1.01.2012 al 31.12.2018 nella RNF da strutture lombarde, relative a pazienti pediatrici (età: 0-17 anni), in cui sono stati riportati come sospetti farmaci aventi codice ATC "J01". L'estrazione e l'analisi dei dati sono state condotte attraverso l'applicativo VigiSegn. Le schede di segnalazione pervenute contenevano informazioni riguardanti le caratteristiche demografiche del paziente (età, genere), la terapia farmacologica (farmaco sospetto, concomitante), il tipo di ADR, la gravità e la data di insorgenza della ADR, la tipologia di errore terapeutico, l'outcome e la struttura sanitaria. **Risultati/Follow up e Risultati:** Dall'analisi sono emersi 1.951 casi che riportano come farmaco sospetto un antibiotico (corrispondenti al 19,5% di tutte le ADR in età pediatrica; n= 10.016). Tra queste segnalazioni, 256 (13,1%) sono state classificate gravi; si evidenziano 31 casi (1,6%) di inefficacia terapeutica, 16 (0,8%) di errore terapeutico, 6 (0,3%) di abuso, 2 (0,1%) di interazione farmacologica (tra cui un'epilessia tipo piccolo male per ridotta efficacia di acido valproico con claritromicina), 4 (0,2%) di uso off-label e 2 (0,1%) di overdose. Amoxicillina, associata a clavulanato (45,6%) o da sola (13,1%) è l'antibiotico maggiormente coinvolto, mentre l'orticaria è l'ADR più segnalata (25,3%), seguita da eruzione cutanea (7,0%) e prurito (6,0%). **Discussione e Conclusioni:** Nel complesso l'elaborazione delle informazioni ha messo in evidenza la necessità di monitorare l'appropriatezza della prescrizione e di individuare profili di rischio che consentano di adottare misure efficaci per la prevenzione del danno e rendere più sicuro l'utilizzo di antibiotici in età pediatrica. Tra le interazioni, è emersa in particolare l'importanza di attuare un attento monitoraggio terapeutico nei pazienti pediatrici in terapia con antiepilettici e antibiotici.

P525.

PROGETTO EMPOWERMENT: RUOLO DELLA FARMACIA DEL TERRITORIO NELLA SEGNALAZIONE DI SOSPETTE ADR. ESPERIENZA DI UN ATS LOMBARDBIA

M. AVANTAGGIATO¹, F. PANZERI¹, A.A. NISIC¹,

V. MARANGON¹, S. GAGLIOTI¹, V. VALSECCI¹

¹ ATS DELLA BRIANZA, MONZA

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Come dimostrato da studi applicati a pazienti cronici (1), le Farmacie dei Servizi possono concorrere al riscontro dell'efficacia e della sicurezza delle terapie. L'ATS Lombarda nel 2018 ha ricevuto 53 segnalazioni di sospette ADR di cui solo 16 da farmacisti: il 25 Marzo 2019 è stato avviato il progetto di farmacovigilanza attiva "Empowerment del cittadino" volto, in primis, ad incentivare la segnalazione ADR da parte dei farmacisti con Vigifarmaco.

Materiali-metodi/Timeline: Il progetto intende proporre, per il tramite delle farmacie dei servizi, un'intervista strutturata rivolta ai pazienti politerapici/cronici, con codice esenzione 031 in terapia antipertensiva appartenenti all'ATS. A tal scopo, è stato messo a disposizione delle farmacie un software online che permette di: - reclutare e randomizzare i pazienti cronici; - registrare le risposte al questionario; - segnalare le ADR attraverso un link diretto a VigiFarmaco. Sono stati organizzati due corsi ECM per la formazione dei farmacisti e redatte newsletter periodiche informative. La presenza di un professionista dedicato permette l'assistenza e il supporto al farmacista in ogni fase operativa del progetto, nonché il monitoraggio e l'elaborazione di report quindicinali relativi al suo andamento. **Risultati/Follow up e Risultati:** Nel primo semestre 2019 sono pervenute 67 ADR di cui 60 tramite VigiFarmaco. Durante la fase di arruolamento pazienti (25/03/2019-30/06/2019), 87 farmacie hanno aderito al progetto (27% del totale) e hanno arruolato 674 pazienti. I farmacisti hanno segnalato 26 ADR (tutte tramite VigiFarmaco) di cui 2 classificate come gravi. **Discussione e Conclusioni:** I risultati parziali evidenziano già un deciso incremento nel numero delle segnalazioni da farmacisti coincidente con l'avvio del progetto: il numero di ADR pervenute all'ATS Lombarda nel primo semestre 2019 (N°28), supera il corrispondente periodo 2018 (N°7) e dell'intero anno 2018 (N°16). La presenza del link diretto a VigiFarmaco, in fase operativa, ne promuove l'uso tra i farmacisti migliorando la qualità della segnalazione e rende rapido l'invio al Responsabile Locale di FV. Cruciale il supporto di un professionista dedicato per la codifica corretta delle segnalazioni nel rispetto delle tempistiche previste da AIFA, per la gestione dei follow-up e per la gestione del software rilasciato alle farmacie. **Bibliografia:** (1) Manfrin A, Tinelli M, Thomas T, Kriska J. A cluster randomised control trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of the Italian medicines use review (I-MUR) for asthma patients. BMC Health services research 2017;17(1);300.

P526.

RISCHIO DI INTERAZIONI FARMACOLOGICHE IN POLITERAPIE: ATTIVITÀ DI RISK MANAGEMENT NEL TERRITORIO DI UN ATS LOMBARDBIA

F. PANZERI¹, M. AVANTAGGIATO¹, A.A. NISIC¹,

V. MARANGON¹, S. GAGLIOTI¹, V. VALSECCI¹

¹ Agenzia Tutela della Salute Brianza, MONZA

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: La popolazione geriatrica è spesso esposta a politerapie con conseguente rischio di sviluppare interazioni farmacologiche potenzialmente pericolose che comportano un maggior rischio di eventi avversi da farmaco (ADRs). Il progetto ha l'obiettivo di individuare le potenziali interazioni di "grado maggiore" e "controindicato", nella popolazione a rischio ed elaborare reportistica per ogni MMG (assieme ad una breve descrizione per la corretta interpretazione dei risultati al fine supportare la riconciliazione della terapia farmacologica. **Materiali-metodi/Timeline:** Periodo: 01.08.2016-31.07.2017. Targhet: assistiti maggiore/uguale 65 anniesposti a 8 o più farmaci. Analisi ed elaborazione, nel periodo, attraverso apposito software delle prescrizioni farmaceutiche erogate in regime di farmaceutica convenzionata e DPC-e successivo confronto per ciascuna coppia di farmaci dispensati su 30gg con la letteratura evidenziando le eventuali interazioni (limitato alle prime 200 interazioni con maggior numero di occorrenze) e successiva elaborazione di reportistica per ciascun MMG riportante le interazioni ed il numero di volte che la possibile interazione si ripete nell'arco dell'anno per i suoi assistiti. **Risultati/Follow up e Risultati:** Sono state analizzate un totale di 10.197.210 prescrizioni ed elaborati n.702 report. Distribuzione per fascia di età e genere della popolazione analizzata. Popolazione analizzata 16418 (M10745; F5673): Fascia 65-69: 1761 (F567; M1194); Fascia 70-74: 2686 (F922; M1764); Fascia 75-79: 3843 (F1335; M2508); Fascia 80-84: 4055 (F1397; M2658); Fascia >=85: 4073 (F1452; M2621). Numero medio di sostanze per genere è uguale per M e F n.9,3. Sono state riscontrate in totale 218.606 interazioni relative a 54.868 assistiti. Tra queste, quelle a maggior frequenza di grado maggiore derivano dall'uso concomitante di: Fans e Diuretici dell'ansa (27.123 ripetizioni 12,4%); Ipoicemizzanti orali e aspirina (14.238 ripetizioni 6,5%); Fans e Diuretici Tiazidici (12.220 ripetizioni 6,0%); Fans e SSRI (6.539 ripetizioni 3,0%). Interazioni controindicate: Claritromicina e Simvastatina (193 ripetizioni) relativa a 140 assistiti. **Discussione e Conclusioni:** L'analisi

condotta rappresenta un primo valido strumento per permette al MMG di prendere atto delle criticità emerse nella terapia farmacologica per i quali potrebbero svilupparsi potenziali ADR derivanti dell'interazione-farmacologica. Per apportare modifiche alle terapie e migliorare la compliance del paziente. Questo "tool" rappresenta quindi uno step fondamentale nel processo della riconciliazione terapeutica per quanto riguarda la fase della "Ricognizione" consistente nella raccolta di informazioni, complete ed accurate, sui farmaci convenzionali e/o non convenzionali (farmaci etici, SOP, OTC, omeopatici, fitoterapici, integratori, gas medicinali, ...) assunti dal paziente e loro modalità di assunzione al momento in cui ne avviene la presa in carico dell'assistito in accordo con quanto previsto dalla procedura Raccomandazione Ministeriale n°17- già elaborata dall'ATS per i MMG/PLS e a loro diffusa.

P527.

LE INFEZIONI DA CLOSTRIDIUM DIFFICILE: REAZIONE AVVERSA LEGATA ALL'USO DEGLI ANTIBIOTICI E IPP

G. MORRA¹, M. Massa¹, M. Simonelli¹, C.S. Serio¹, M. Della Corte¹, C. Coppola¹, G. Guglielmi¹, M.L. Aiezza¹, P. Saturnino¹

¹ A.O.R.N. A. Cardarelli, Napoli

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: L'infezione da Clostridium difficile (CDI), causata da un bacillo gram+ anaerobio, sporigeno, è una delle principali cause di diarrea grave nei pazienti adulti ospedalizzati ed è classificabile come reazione avversa da farmaci (ADR). I principali fattori di rischio per la CDI sono rappresentati dagli antibiotici ad ampio spettro e dagli inibitori di pompa protonica (IPP), che, alterando la flora intestinale, consentono al C. difficile di colonizzare l'intestino. L'uso appropriato degli antibiotici rappresenta un'esigenza quanto mai attuale; questa produce sia un risparmio di risorse, utilizzabili per le terapie innovative, sia un vantaggio terapeutico per il paziente. L'appropriatezza comporta, infatti, sia, un trattamento farmacologico mirato sia una riduzione del rischio di sviluppare multi resistenze, nonché una minore incidenza di ADR. **Materiali-metodi/Timeline:** Sono state analizzate le cartelle cliniche dei pazienti che hanno avuto diagnosi di CDI nel 2019 evidenziandone terapie concomitanti, comorbidità, pregressi ricoveri e recidive.

Risultati/Follow up e Risultati: Durante i primi 6 mesi si sono verificati 81 casi di CDI. In 14 casi la patologia è stata causa di ricovero, negli altri si è manifestata durante la degenza. In 6 casi si è avuta una recidiva. Le principali Unità Operative coinvolte erano la Lungodegenza e le Medicine Interne. Tutti i pazienti (41 Uomini e 40 Donne) presentavano serie comorbidità, pregressi ricoveri ed erano in terapia con antibiotici ad ampio spettro. I più frequenti erano: ceftriaxone (32,5%) meropenem (27,5%) pip/tazo (22,5%), Colimicina (15 %) levofloxacina (5%). Molti pazienti erano in pluriterapia antibiotica. Inoltre l'80% dei pazienti assumeva inibitori di pompa protonica. Alcuni pazienti hanno continuato la terapia antibiotica scatenando l'infezione anche durante la diarrea da CDI.

Discussione e Conclusioni: L'incidenza in Italia della CDI è in crescita; in un periodo di osservazione di 6 anni (2006-2011) si è passati da 0,3 a 2,3 episodi per 10.000 giorni di degenza. L'incremento della durata della degenza a causa dell'infezione rappresenta la principale voce di costo (circa il 90% del totale) (1). Anche nella nostra Azienda, negli ultimi 3 anni, si è avuto un aumento dei casi di CDI: 67 nel 2016, 30 nel 2017, 123 nel 2018. Il Comitato Infezioni Correlate all'Assistenza Aziendale ha provveduto ad effettuare protocolli dedicati e controlli a tappeto sia delle terapie antibiotiche che del trattamento delle CDI relativi alle terapie, alle procedure di isolamento e alla sanificazione delle stanze di degenza.

Bibliografia: 1. Petrosillo N, Ravasio R. Il costo ospedaliero di trattamento di un episodio di infezioni da Clostridium difficile in Italia. GRHTA 2017;4(1):77-83.

P528.

FARMACI ANTICOAGULANTI ORALI E SANGUINAMENTI MAGGIORI: PROBLEMA ANTICO E FARMACI NUOVI.

ATTIVITÀ DI FARMACOVIGILANZA E DATI DI REAL LIFE

G. MORRA¹, M. Simonelli¹, C.S. Serio¹, G. Guglielmi¹, M.L. Aiezza¹

¹ A.O.R.N. A. Cardarelli, Napoli

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: L'introduzione degli anticoagulanti ad azione diretta (DOAC) nella pratica clinica ha aperto nuovi scenari nella prevenzione e nel trattamento del tromboembolismo. La facilità d'uso e la maggiore

compliance alla terapia migliorano la cura di gravi patologie riducendone la mortalità. Sul versante della sicurezza i DOAC hanno dimostrato negli RCT di ridurre drasticamente il rischio di emorragia cerebrale con un modesto aumento del rischio di emorragia digestiva. Nell'ambito delle attività di farmacovigilanza (progetto MEREAFAPS) sono stati valutati gli accessi al pronto soccorso per sanguinamenti maggiori (escludendo emottisi ed ematurie) connessi all'uso di anticoagulanti dal 1 gennaio al 30 giugno 2019, esaminandone la causa e il distretto anatomico interessato, ottenendo così dati di Real Life relativi al bacino di utenza dell'Azienda Ospedaliera (circa un milione). **Materiali-metodi/Timeline:** Avvalendosi della cartella clinica informatizzata sono stati selezionati i pazienti in base alle diagnosi di accettazione e sono state raccolte le anamnesi farmacologiche e i dati clinici relativi alla patologia insorta, mediante i referti dell'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) e della diagnostica per immagini. I sanguinamenti maggiori sono stati distinti in emorragie cerebrali, sanguinamento del tratto gastro-intestinale (GI) superiore (ematemesi/melena) ed inferiore (melena e/o rettorragia). I dati sono stati poi inseriti nella RNF, tramite Vigifarmaco e MEREAFAPS. **Risultati/Follow up e Risultati:** I pazienti selezionati secondo i criteri riportati sono 94. In totale i sanguinamenti sono risultati così ripartiti per farmaco sospetto: 36% Rivaroxaban, 28% Warfarin, 16% Apixaban, 11% edoxaban, 9% Dabigatran. Le emorragie cerebrali (17 casi) sono risultate ascrivibili per il 59% al rivaroxaban, per l'17% al Warfarin, per il 12% Apixaban e per il 12% Edoxaban. Le emorragie del tratto GI sono così suddivise: • Tratto GI superiore: 31% Warfarin, 28% Rivaroxaban, 19% Apixaban, 13% Edoxaban e 9% Dabigatran. • Tratto GI inferiore: 33% Rivaroxaban, 29% Warfarin, 16% Apixaban, 13% Dabigatran, 9% Edoxaban. Inoltre dividendo i pazienti in tre fasce d'età 50-70, 70-80, >80 è stato evidenziato che l'incidenza maggiore dei sanguinamenti si osserva nella fascia d'età >80 per Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban e Warfarin; solo per Edoxaban abbiamo una maggiore incidenza di sanguinamenti nella fascia d'età più bassa (70-80 anni). I dati riportati provengono unicamente dalle ADR raccolte e non prendono in considerazione i dati di consumo dei diversi farmaci. **Discussione e Conclusioni:** Pur essendo stati condotti numerosi studi clinici pre-marketing per i DOAC non esistono studi head to head che ne possano confrontare, oltre all'efficacia, la sicurezza; pertanto risulta quanto mai utile per questi farmaci la vigilanza post-marketing che ha come strumento principale la segnalazione spontanea.

P529.

ERRORE TERAPEUTICO:

UNA PROBLEMATICA SOTTOSTIMATA?

D. MAZZA¹, S. CONSENTI², F. RUGGIERO², C. PANICO², A. LUONI², M. MAGGI³, A. TOMOYAGA³, M. MORINA³, G. MILANESI³, A. NEGRI³, M.L.A. MEDAGLIA², F. DAVANZO³

¹ Università degli Studi di Milano, Milano

² ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

³ Centro AntiVeleni, Milano

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Si definisce errore terapeutico (ET) ogni evento avverso, indesiderabile, non intenzionale, prevenibile che può causare o portare ad un uso inappropriato del farmaco o ad un pericolo per il paziente. Esso può essere riconducibile ad errori legati alla prescrizione (errata o cattiva interpretazione) e/o gestione del farmaco (etichettatura, confezionamento, denominazione, preparazione, dispensazione, distribuzione, somministrazione). Il Centro Antiveneni (CAV) della nostra città gestisce annualmente numerosissimi casi di esposizione pericolosa a farmaci e una quota rilevante è successiva ad un errore terapeutico. Scopo del lavoro è analizzare le segnalazioni di ET gestite dal CAV della nostra città al fine di fornire una panoramica del fenomeno al fine di implementare eventuali attività di prevenzione e sensibilizzazione verso il problema. **Materiali-metodi/Timeline:** Sulla base delle segnalazioni di ET gestite dal CAV sono state esaminati parametri come cause di ET, i principi attivi sospetti e la popolazione coinvolta. Il periodo analizzato è quello compreso tra gennaio 2017 e maggio 2019. **Risultati/Follow up e Risultati:** Nel periodo analizzato sono stati forniti dal CAV della nostra città 8948 casi di ET di cui l'89,6% presentati come asintomatici e il 10,4% come sintomatici. Il 56,3% di ET è conseguente ad errata posologia, il 36,4% a farmaco errato, il 4,8% a errore di via di somministrazione ed il 2,5% ad errore di

preparazione del farmaco o per scadenza dello stesso. Il 55,6% dei pazienti coinvolti ha età compresa tra 0-17 anni, il 17,6% tra 18-59 anni e il 26,8% riguarda la popolazione over 60. Le specialità medicinali più frequentemente associate ai casi di ET appartengono all'ATC I livello N/sistema nervoso (13,1%), seguiti dall'ATC J/antiinfettivi per uso sistemico (9,8%) e M/muscolare (3,7%). I principi attivi maggiormente coinvolti sono il paracetamolo (6,4%), ibuprofene (1,6%) e amoxicillina (1,5%). **Discussione e Conclusioni:** Dall'analisi effettuata si evince che l'ET assume un'estrema rilevanza sia per la notevole casistica ma soprattutto per l'importante coinvolgimento della popolazione pediatrica. Inoltre non va trascurato che i principi attivi maggiormente segnalati risultano essere di uso molto comune e che l'ET è spesso legato ad un'errata posologia. Si ipotizza quindi che acquisire piena consapevolezza del problema favorirebbe l'adozione di misure preventive finalizzate a contenere il rischio per il paziente ed ad ottimizzare altrimenti risorse impiegate nella gestione delle reazioni avverse da ET.

P530.

STRAVASO DI FARMACI ANTIBLASTICI: FARMACOVIGILANZA E VALUTAZIONE DI FREQUENZA DI SEGNALAZIONI IN UNA GRANDE AZIENDA SOCIO-SANITARIA TERRITORIALE

*D. MAZZA*¹, *S. Consenti*², *F. Ruggiero*², *C. Panico*², *C. Panciroli*², *L. Cervi*², *A. Luoni*², *M.L.A. Medaglia*²

¹ Università degli Studi di Milano, Milano

² ASST-Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, IRELAND

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: L'infusione di un farmaco antiblastico può generare "stravaso" inteso come fuoriuscita accidentale dello stesso nello spazio perivascolare/sottocutaneo. La possibilità che tale evento si verifichi e l'entità del danno tissutale provocato dipendono da fattori come sede di somministrazione e caratteristiche del farmaco. I sintomi connessi sono aumento della resistenza all'infusione, rallentamento del flusso venoso, dolore, bruciore ed edema. Ricependo la Raccomandazione ministeriale n. 14, prevenzione e gestione dei danni da stravasato di antiblastici, la nostra azienda socio sanitaria territoriale (ASST) ha implementato l'attività di farmacovigilanza al fine di aumentare l'attenzione sul fenomeno da parte del personale sanitario e fornire, attraverso le analisi delle reazioni avverse (ADR) segnalate, una visione completa sullo stravasato in termini di paziente, frequenza, gravità, tipologia di antiblastico interessato. **Materiali-metodi/Timeline:** Le ADR sono raccolte in database e dettagliate per gravità, esito e farmaco sospetto, età e sesso. Il periodo analizzato è quello compreso tra gennaio 2017-giugno 2019. **Risultati/Follow up e Risultati:** In un periodo di 30 mesi sono state segnalate 593 ADR di cui l'11% riguardano lo stravasato. Nello specifico il 10% di tali ADR è stato riportato nel 2017, il 36% nel 2018 e il 54% nel 2019. Tutte le ADR sono state definite gravi e hanno evidenziato "altra condizione clinicamente rilevante" poiché lo stravasato è presente nella Important Medical Events list pubblicata dall'European Medicines Agency. I farmaci più segnalati sono i derivati del platino (35%), seguiti dal 5-Fluorouracile (29%) e dal Paclitaxel (12%). L'età media dei pazienti in cui si è verificata l'ADR è 65 anni interessando maggiormente il sesso maschile (64% vs 46%). La totalità dei pazienti ha manifestato miglioramento e in nessun caso è stata necessaria una sospensione importante del ciclo di terapia. **Discussione e Conclusioni:** I dati descritti mostrano come lo stravasato sia una delle ADR maggiormente segnalate, presso la nostra ASST, con un trend crescente negli anni. Ciò evidenzia da una parte una maggiore sensibilità nelle attività di farmacovigilanza ma anche una condizione ancora troppo frequente che si inserisce in quadro già complesso data la tipologia di paziente. Per tale ragione è opportuno pianificare specifiche attività di prevenzione e misure cautelative, al fine di migliorare la gestione del malato oncologico e dei farmaci infusionali somministrati nelle varie fasi di trattamento.

P531.

MONITORAGGIO DELLA SAFETY DEI MEDICINALI BIOLOGICI IN UN'AZIENDA SANITARIA (AS) PIEMONTESE ATTRAVERSO L'ANALISI DELLE REAZIONI AVVERSE (ADRS)

*S. Pardossi*¹, *E.J. Pennone*¹, *E. Cerutti*¹, *G. Fazzina*¹, *B. Parola*¹, *S. Masucci*¹, *A. Gasco*¹

¹ S.C. Farmacia Ospedaliera - A.O. Mauriziano, Torino

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: L'ingresso sul mercato di medicinali biosimilari ha ampliato l'impiego

di farmaci biologici nella nostra AS. Sebbene l'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali biosimilari, concessa dall'Agenzia Europea dei Medicinali, sia ammessa solo in seguito al superamento dell'esercizio di comparabilità che ne garantisce qualità, sicurezza ed efficacia, è dovere delle AS monitorarne la sicurezza attraverso attività di Farmacovigilanza. Si è deciso di analizzare tutte le nostre segnalazioni di ADRs, originator e biosimilari, per monitorarne la safety. **Materiali-metodi/Timeline:** Dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) sono state estrapolate le ADRs del periodo 07/2018-05/2019 segnalate dalla nostra AS e classificate per classe anatomico terapeutico chimica (ATC) e stratificate in base a: incidenza sul totale delle ADRs segnalate(I), gravità, esito, età e genere(F/M) del paziente, fonte ADRs. Le diagnosi sono state classificate secondo l'Adverse Reaction Term(C-ART). **Risultati/Follow up e Risultati:** Dalla RNF sono state estrapolate 24 segnalazioni di ADRs, pari al 9% del totale, e di queste il 72,7% riguardava un biosimilare e il restante 27,3% un originator. Nel 100% dei casi la fonte di ADR è stata un medico. L01XC (anticorpi monoclonali):12,5% I; gravità:66,6 % gravi e 33,3% non gravi; esito:33% risoluzione completa, 33% non disponibile e 33% non ancora guarito; età:60-80 anni; genere:66,6 % F e 33,3% M; C-ART:33% ictus, 33% ipertensione e 33% aplasia. L04AA (immunosoppressivi ad azione selettiva):4,2% I; gravità:100% non gravi; esito:100% non disponibile; età:40-50 anni; genere:100% F; C-ART:100% acufene. L04AB (inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa):66,5% I; gravità:6,3% gravi e 93,7% non gravi; esito:25% risoluzione completa/miglioramento, 37,5% non disponibile e 37,5% non ancora guarito; età :60-70 anni; genere:87,5 % F e 12,5% M; C-ART:56,2% riacutizzazione della patologia artritica, 31,2% orticaria e 12,6% malessere diffuso. L04AC (inibitori dell'interleuchina):8,2% I; gravità:50 % gravi e 50% non gravi; esito:50% risoluzione completa e 50% miglioramento; età:50-70 anni; genere: 100% F; C-ART 50% perforazione intestinale e 50% orticaria. In particolare: adalimumab è coinvolto nel 50% delle ADRs, seguito da etanercept 22,7%, rituximab 9,1%, tocilizumab 9,1%, abatacept 4,5% e bevacizumab 4,5%. Non sono ad oggi disponibili informazioni relative al rechallenge con i farmaci sospetti. **Discussione e Conclusioni:** I dati individuano la maggior parte delle ADRs come "non gravi", a conferma dei dati di safety dei biosimilari. Relativamente all'efficacia si sta valutando coi clinici se il dato di riacutizzazione sia dovuto all'impiego del biosimilare o alla fisiologica perdita di efficacia a seguito di un suo impiego prolungato. La maggior parte delle segnalazioni sono a carico di biosimilari di adalimumab sebbene il loro impiego terapeutico abbia avuto inizio solo da 11/2018.

P532.

VACCINAZIONE CONTRO ANTIMENINGOCOCCO B A QUATTRO COMPONENTI E SOSPETTE REAZIONI AVVERSE NELL'ANNO 2018 NELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

*M.S. ROMIO*¹, *L. MARZI*¹, *A.M. POTENZA*¹, *M.G. PASCUCCI*¹⁻³, *E. SAPIGNI*¹⁻², *V. SOLFRINI*², *L. BARBIERI*²

¹ Centro Regionale di farmacovigilanza, Regione Emilia-Romagna, Bologna

² Servizio Assistenza Territoriale, Area Farmaco e DM, Direzione Generale Cura della Persona, salute e welfare, Bologna

³ Servizio Prevenzione collettiva e Sanità pubblica, Direzione generale Cura della persona, salute e welfare, Bologna

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Neisseria meningitidis (sierogruppo B) è una delle principali cause di meningite batterica, soprattutto in età pediatrica. La prevenzione della malattia è possibile tramite la somministrazione del vaccino antimeningococco B a quattro componenti, offerto gratuitamente in Emilia-Romagna ai bambini in tre dosi al 4°, 6° e 14° mese di vita, dal 2017; la raccolta delle segnalazioni di sospetti eventi avversi a seguito di vaccinazione (AEFI) rappresenta uno strumento fondamentale di sorveglianza nella pratica clinica nella rilevazione di potenziali segnali di sicurezza effettuata dalle Agenzie regolatorie in collaborazione con i Centri Regionali di Farmacovigilanza. L'analisi eseguita nel presente lavoro riguarda i sospetti AEFI a seguito di vaccinazione per antimeningococco B a quattro componenti segnalati in Emilia-Romagna. **Materiali-metodi/Timeline:** Tramite l'applicativo Vigisegn, sono stati estratti i dati relativi alle segnalazioni di AEFI della Regione Emilia-Romagna inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza nell'anno 2018, aventi come sospetto il vaccino anti-meningococco B a quattro componenti.

L'analisi ha riguardato, in particolare, gli eventi avversi indicati come gravi relativi alla SOC (System Organ Class) "Patologie del sistema nervoso centrale". **Risultati/Follow up e Risultati:** Sul totale di 5.805 segnalazioni nel 2018, 1.035 sono relative a vaccini (18%) di cui 251 (pari a 15 segnalazioni su 10.000 dosi somministrate) riguardano eventi avversi a seguito della vaccinazione in analisi, suddivise in 223 non gravi (89%) e 28 gravi (11%). Gli esiti delle AEFI gravi sono così suddivisi: n.21 risoluzione completa dell'evento, n.5 miglioramento, n.1 non ancora guarito e n.1 risoluzione con postumi. La fascia di popolazione nella quale si sono sviluppati gli AEFI gravi riguarda pazienti in prevalenza di sesso maschile, di età compresa fra 3 mesi e 1 anno, in corrispondenza della somministrazione della 1° e 2° dose di vaccino, a poche ore dalla somministrazione. La maggior parte degli eventi segnalati come gravi e correlabili secondo l'algoritmo OMS, n.15 segnalazioni, appartengono alla SOC "Patologie del sistema nervoso centrale"; gli eventi più rilevanti (tutti noti nella scheda tecnica del vaccino) sono: 5 ipotonia, 5 convulsioni (4 febbrili, 1 movimento tonico clinico). In Emilia-Romagna il numero di dosi somministrate di tale vaccino nel 2018 è stato 171.097. **Discussione e Conclusioni:** I dati emersi dalle segnalazioni ricevute si sono confermate in linea con le informazioni sul profilo di sicurezza del vaccino antimeningococco B a quattro componenti. Tuttavia, la costante e attiva segnalazione dei sospetti eventi avversi da parte dei professionisti sanitari e dei cittadini rimane lo strumento primario per la sorveglianza dei medicinali nella pratica clinica. **Bibliografia:** Banca dati AIFA. Dizionario MEDDRA.

P533.

ANALISI RETROSPETTIVA SUGLI EFFETTI COLLATERALI IN PAZIENTI CON SM DALLA SOMMINISTRAZIONE DI TERIFLUNOMIDE, FINGOLIMOD E DIMETILFUMARATO PRESSO UN CENTRO REGIONALE DI SCLEROSI MULTIPLA

A. MARINOZZI¹, M.C. MOSCONI¹, T. TEREZZI¹, M.S. DE MEO¹, S. GUGLIELMI¹, S. LEONI¹, G.B. ORTENZI¹, M. MENGONI¹, M.A. Berardi¹, G.K. Mouallem¹, A. Pompilio¹, M. Danni², R. Cerqua²

¹ AOU Ospedali Riuniti di Ancona - Farmacia Interna, Ancona

² AOU Ospedali Riuniti di Ancona - Clinica Neurologica, Ancona

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: La Sclerosi Multipla (SM), è una patologia acquisita e multifocale caratterizzata da demielinizzazione dell'oligodendrogli del SNC a verosimile patogenesi autoimmune. In ambito terapeutico presso il nostro centro di riferimento regionale andremo ad analizzare in modo retrospettivo pazienti con SM che utilizzano: la Teriflunomide 14mg, farmaco orale in monosomministrazione; il Fingolimod 0.5mg, farmaco orale in monosomministrazione; infine il Dimetilfumarato 120mg, farmaco orale utilizzato in 4cpr die. L'obiettivo dello studio è quello di analizzare le collateralità dei farmaci considerati e la sensibilità dei clinici nel gestirle. **Materiali-metodi/Timeline:** Sono stati analizzati in modo retrospettivo Cartelle Cliniche per un totale di 276Pz in da Aprile 2013 a Giugno 2019. Tali Pz sono suddivisi in 59Pz con Teriflunomide (43F(72,9%) con età media di 66 anni e 16M(37,1%) con età media di 71 anni); 96Pz con Fingolimod (56F(58,3%) con età media di 46 anni e 40M(31,7%) con età media di 43 anni); 121Pz con Dimetilfumarato (80F(66,2%) con età media di 40 anni e 41M(37,2%) con età media di 41 anni). **Risultati/Follow up e Risultati:** Dei 59 pz con Teriflunomide, 16Pz(27,1%) (8F e 8M) hanno manifestato intolleranze e in 9Pz(15,3%) tali da sospendere il trattamento, suddivisi in 10Pz(17%) con diarrea e spasmi intestinali, 2Pz(3,4%) con forte astenia e giramenti di testa, 1Pz(1,7%) con crampi muscolari, 2Pz(3,4%) con formicoli e malessere di movimento e infine 1Pz(1,7%) con insonnia e stato di ansia generalizzato. Solo 7(11,8%) sono state compilate le schede di Farmacovigilanza. Dei 96Pz con Fingolimod, 29Pz (30,2%) (23F e 6M) hanno manifestato intolleranze e in 12Pz (12,5%) tali da sospendere il trattamento, suddivisi in 19Pz (19,8%) con linfopenia più o meno grave, 2Pz (2,1%) epigastralgia e forte acidità, 4Pz (4,2%) alterazioni più o meno gravi di enzimi epatici, 2 Pz (2,1%) alterazioni cardiologiche con QT lungo, 2Pz (2,1%) Insonnia e sindrome ansiosa depressiva. Solo 13Pz (13,5%) sono state compilate le schede di Farmacovigilanza. Dei 121Pz con Dimetilfumarato, 35 Pz (28,9%) (21F e 14M) hanno manifestato intolleranze e in 8Pz (6,6%) tali da sospendere il trattamento, 14Pz

(11,6%) hanno dimostrato Flushing e Nausea, 11Pz (9,1%) Spasmi e dolori addominali, 3Pz (2,5%) Diarrea, 3Pz (2,5%) con linfocitopenia, 2 Pz (1,65%) con astenia e giramenti di testa, 2Pz (1,65%) con alterazione Enzimi Epatici. Solo 18Pz (14,9%) sono state compilate le schede di Farmacovigilanza. **Discussione e Conclusioni:** Dall'analisi si può evincere che questa tipologia di farmaci, in questa categoria di pazienti, presenta collateralità di diversa tipologia ed entità più o meno marcate e discretamente diffuse, che andrebbero valutate, analizzate e gestite. Purtroppo a questo si contrappone una scarsa sensibilità di Farmacovigilanza attiva da parte dei clinici che scaturirà la necessità da parte del Farmacista di sensibilizzare e supportare gli stessi durante la gestione di pazienti così complessi, in particolare in ambito di Farmacovigilanza attiva.

P534.

FARMACOVIGILANZA: UN VALIDO STRUMENTO PER IL CONTROLLO DELLA SICUREZZA DELLE CHEMIOTERAPIE ONCOLOGICHE ORALI

F. CARRARA¹, D. MALENGO¹, D. CIMINO¹, E. OMODEO SALÈ¹

¹ Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: I farmaci chemioterapici orali stanno, negli ultimi anni, aumentando in numero e complessità. La chemioterapia orale rappresenta un cambiamento fondamentale per l'oncologia ed è supportata da numerosi vantaggi, ma anche costellata da molteplici sfide cliniche, inclusi nuovi profili di tossicità. Dal momento che i trattamenti oncologici vengono considerati di per sé molto tossici e i loro effetti secondari "accettabili", quest'ultimi sono, spesso, sottostimati. Questi farmaci, inoltre, possono ricevere l'approvazione con procedure accelerate, con profili non definiti di safety, al fine di estendere, quanto prima, i loro benefici a tutti i pazienti. La segnalazione di sospette reazioni avverse (ADRs) a chemioterapie orali può, quindi, incrementare il quadro di conoscenza del loro profilo di sicurezza e permetterne, così, una miglior gestione; contemporaneamente, la segnalazione può evidenziare nuovi effetti indesiderati non emersi durante gli studi clinici. **Materiali-metodi/Timeline:** L'intercettazione di sospette ADRs a chemioterapia orale è avvenuta tramite: il colloquio del farmacista ospedaliero con il paziente, l'osservazione di sospensioni di trattamento e riduzioni di dose, l'analisi della documentazione sanitaria informatizzata e l'utilizzo di database interni. Le segnalazioni sono state inserite contestualmente nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) e raccolte in un database per consentirne l'analisi. **Risultati/Follow up e Risultati:** In un centro oncologico da gennaio 2018 a maggio 2019 sono state inserite dal farmacista nella RNF 160 segnalazioni di sospette ADRs a chemioterapia orale. Di queste 86 sono state classificate come gravi e 7 hanno richiesto un'ospedalizzazione del paziente. Per 127 pazienti è stata necessaria una sospensione momentanea del trattamento, per 67 una riduzione di dose, mentre per 19 pazienti il trattamento è stato definitivamente interrotto. Le ADRs da riduzione di dose sono state principalmente ematologiche (65), seguite dalle tossicità gastrointestinali (39). Le ADRs che hanno richiesto l'interruzione definitiva del trattamento hanno riguardato il sistema emolinfopoietico e il sistema nervoso (4 rispettivamente), seguite da patologie della cute ed epatiche (3 rispettivamente). L'ospedalizzazione è avvenuta in 4 casi per polmonite, in 2 per patologie gastrointestinali e in 1 per fibrillazione ventricolare. I principi attivi maggiormente segnalati sono stati: palbociclib (51), capecitabina (25), lenalidomide (12), gefitinib (10), ibrutinib (6), pazopanib (6), ribociclib (6), osimertinib (6). **Discussione e Conclusioni:** Per contribuire alla definizione di un più preciso profilo di rischio dei chemioterapici orali emerge la necessità di un monitoraggio attivo delle loro ADRs. Il farmacista può svolgere, in ambiti delicati come quello oncologico, un ruolo strategico per mantenere alto il livello di attenzione nella pratica clinica ed arginare il fenomeno della sotto-segnalazione.

P535.

RUOLO DEL FARMACISTA OSPEDALIERO NEL MONITORAGGIO DELLA TERAPIA E NELLA SEGNALEZIONE DI REAZIONI AVVERSE A FARMACO

M.V. LUCATELLI¹, M. ROPERTI¹, C. BACCI¹, G. PIERI¹, L. CAMUFFO¹, R. PUZZIFERRI¹, C. DI CARLO¹, F. TRAMONTANA¹, M. FAZIO¹

¹ ISTITUTO CLINICO HUMANITAS, ROZZANO

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: La Farmacovigilanza è di fondamentale importanza per monitorare la tollerabilità di un farmaco durante il suo impiego nella realtà clinica post marketing, in modo da migliorare l'efficacia e la sicurezza delle cure. Molti operatori sanitari non comprendono l'importanza della Farmacovigilanza e rimangono restii alla segnalazione. Al fine di incentivare la segnalazione di reazioni avverse a farmaci (ADR) e migliorare la qualità dei dati, sono stati promossi da AIFA e dai Centri Regionali di farmacovigilanza dei progetti attivi: viene introdotta una figura di supporto, generalmente un farmacista ospedaliero, che provvede tempestivamente all'inserimento delle ADR nel portale di Farmacovigilanza. Obiettivo del lavoro è valutare l'impatto del farmacista ospedaliero sull'attività di farmacovigilanza in termini di numero e qualità delle schede inserite presso il nostro centro. **Materiali-metodi /Timeline:** Sono state analizzate le ADR inserite da gennaio 2018 a luglio 2019 in confronto a quelle degli anni passati, nello specifico dal 2015 al 2017. I dati sono stati elaborati secondo i seguenti criteri: numero di ADR, gravità, segnalatore e classe anatomico-terapeutica (ATC) dei farmaci coinvolti. **Risultati/Follow up e Risultati:** Nel triennio 2015-2017, sono state inserite nella rete di Farmacovigilanza 99 segnalazioni (23 nel 2015, 25 nel 2016, 51 nel 2017). Nel periodo gennaio 2018 - luglio 2019 il numero di segnalazioni è significativamente aumentato. In totale sono state inserite 170 schede (47 nel 2018 e 123 fino a luglio 2019), di cui 34 gravi e 136 non gravi. 74 segnalazioni sono state inserite dai medici su suggerimento del farmacista (quelle spontanee sono solamente 34, perlopiù pervenute dal centro di malattie infiammatorie croniche gastrointestinali), 47 inserite direttamente dal farmacista e 15 dagli infermieri. Analizzando le segnalazioni per ATC del farmaco coinvolto emerge che i medicinali citotossici (L01) hanno causato il maggior numero di ADR, seguiti dagli immunosoppressori (L04), rispettivamente 126 e 17 segnalazioni. Il farmaco maggiormente coinvolto nelle segnalazioni è il carboplatino (11%), seguito da palbociclib (9%). Gli eventi avversi maggiormente riscontrati sono: tossicità cutanea (30%) e tossicità neurologica (13%). Le ADR sono state individuate tramite colloquio diretto con il paziente/medico, attraverso la consultazione della cartella elettronica e con l'introduzione di un registro in day hospital oncologico sul quale gli infermieri riportano le ADR della giornata. **Discussione e Conclusioni:** Dallo studio si evince un trend positivo riguardo le segnalazioni di ADR registrate a sistema, imputabile all'introduzione di una figura di supporto al clinico, quale è il farmacista ospedaliero, nell'individuazione di eventi avversi, compilazione delle schede ed inserimento delle stesse in Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

P536.

VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA E DELLA TOLLERABILITÀ DEL TRATTAMENTO CON PALBOCICLIB IN PAZIENTI AFFETTE DA CARCINOMA MAMMARIO AVANZATO HR+/HER2-: REALTÀ CLINICA POST MARKETING IN UN CENTRO SPECIALIZZATO

M.V. LUCATELLI¹, G. PIERI¹, C. BACCI¹, M. ROPERTI¹, L. CAMUFFO¹, R. PUZZIFERRI¹, C. DI CARLO¹, M. FAZIO¹

¹ ISTITUTO CLINICO HUMANITAS, ROZZANO

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: La farmacovigilanza è fondamentale per definire il profilo di tollerabilità di un farmaco nelle reali condizioni di utilizzo. Particolare attenzione va posta per i farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale, ad esempio per il palbociclib, inibitore selettivo reversibile delle chinasi ciclina-dipendenti 4 e 6, indicato per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2). Obiettivo del lavoro è valutare l'andamento della terapia farmacologica nei pazienti del centro, in termini di durata del trattamento, insorgenza di reazioni avverse (ADR), variazioni posologiche e interruzioni. **Materiali-metodi/Timeline:** I dati, gennaio 2017 - giugno 2019, sono stati estrapolati dalla cartella clinica informatizzata e dalle schede di monitoraggio AIFA. Sono stati elaborati secondo i criteri: età, trattamento farmacologico in associazione, ADR comparse, riduzioni di dosaggio, mesi di trattamento, cause di interruzione. **Risultati/Follow up e Risultati:** Palbociclib è stato prescritto a 120 pazienti, uno di sesso maschile, con età media di 63 anni. Tutte le pazienti sono affette da carcinoma mammario HR + e HER2 - (19 pazienti sottotipo "luminal A", 21 "luminal B" e 88 non identificato). 85

pazienti hanno assunto palbociclib in associazione a fulvestrant, le restanti 35, ad un inibitore dell'aromatasi. La durata media del trattamento è di 7,5 mesi. Le pazienti ad oggi in trattamento sono 63, le restanti hanno discontinuato principalmente per progressione di malattia (43 casi). Il 35% delle pazienti ha avuto ADR che, in 31 casi, hanno richiesto riduzione di dosaggio da 125 a 100mg/die e, per 7 pazienti un'ulteriore riduzione a 75mg/die. Solamente in due casi l'importanza degli eventi ha richiesto sospensione del trattamento. Le ADR maggiormente riscontrate sono affaticamento e patologie a carico del sistema emolinfopoietico, neutropenia e leucopenia, di gravità G3 e G4. Si sono verificati 2 casi di ipertransaminasemia. **Discussione e Conclusioni:** Il trattamento con palbociclib è un'opportunità innovativa per contrastare le fasi più avanzate del cancro al seno. 42 pazienti hanno avuto ADR, ma solamente in due casi è stata necessaria la sospensione del trattamento. La reazione maggiormente riscontrata è stata neutropenia, come atteso da scheda tecnica. Per 31 pazienti è stato necessario una variazione posologica con esito positivo. Considerando le ADR, il numero esiguo di interruzioni di trattamento a causa di queste, e la durata media di assunzione, la terapia con palbociclib sembra essere efficace e ben tollerata. Sarebbe opportuno proseguire il monitoraggio valutando l'andamento della terapia in un periodo di tempo più prolungato.

P537.

TRASTUZUMAB ORIGINATOR E BIOSIMILARE: QUALI NOTIZIE DAL REAL LIFE?

M. GENTILI¹, V. DACREMA¹, L. PAPETTI¹, F. MARIANI¹,

M. DI PRIMO¹, E. BALLETTI², A. BERNARDO², A. LOSURDO¹

¹ ICS MAUGERI SPA SB - IRCCS - SERVIZIO DI FARMACIA, PAVIA

² ICS MAUGERI SPA SB - IRCCS - UO ONCOLOGIA MEDICA, PAVIA

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso:

L'immissione in commercio di trastuzumab, in associazione a chemioterapia ha rivoluzionato la terapia del carcinoma della mammella (proteina HER2 positivi) e del 20% dei carcinomi gastrici portando un netto miglioramento della sopravvivenza mediana delle pazienti. Nell'autunno del 2018 Ema ed AIFA hanno approvato la commercializzazione di diversi farmaci biosimilari a base di trastuzumab, coniugando risparmio economico ai miglioramenti nell'outcome clinico. Il secondo position paper dell'AIFA sui Farmaci Biosimilari introduce il concetto di interscambiabilità tra originator e biosimilare, chiarendo che la scelta di trattamento rimane una decisione affidata al medico. Presso la nostra struttura è stato introdotto l'utilizzo di una formulazione di trastuzumab biosimilare a novembre 2018. Il presente studio si pone l'obiettivo di indagare il profilo di sicurezza real life di trastuzumab biosimilare versus il suo originator nella nostra struttura con la finalità di contribuire a dirimere le perplessità che ostacolano la penetrazione del biosimilare nella pratica clinica. **Materiali-metodi/Timeline:** È stata condotta un'analisi sul profilo di sicurezza di trastuzumab nel periodo compreso tra il 01/01/2018 e il 15/06/2019. Si tratta di un'analisi retrospettiva dei dati registrati all'interno della Rete Nazionale di Farmacovigilanza e del registro delle preparazioni. **Risultati/Follow up e Risultati:** Il numero totale dei pazienti trattati era pari a 214, 83 dei quali aveva seguito la terapia con originator, 43 risultavano essere naive rispetto all'utilizzo di trastuzumab biosimilare e 88 pazienti hanno seguito entrambi i trattamenti. Il numero segnalazioni di ADR attribuibili a trastuzumab originator è uguale a quello della forma biosimilare: 3 ADR per entrambe le formulazioni. Analizzando il numero di ADR rapportate al numero di pazienti trattati, non esistono differenze significative in termini di sicurezza: 3/172 originator Vs 3/131 biosimilare. Una sola segnalazione rientrava nel gruppo di pazienti che hanno effettuato lo switch terapeutico a carico del trastuzumab biosimilare: la reazione non era grave e la terapia non è stata interrotta. Le reazioni gravi rappresentavano l'80% del totale, le più frequenti: cardiotoxicità, gastrointestinali e cutanee di grado lieve. **Discussione e Conclusioni:** Come emerso anche dall'Analisi di sicurezza diffusa da AIFA (luglio 2019), anche all'interno della nostra struttura non si sono registrate sostanziali differenze in termini di sicurezza tra trastuzumab originator e biosimilare, anche dopo switch terapeutico e in riferimento ai biosimilari non sono state segnalate reazioni di mancata efficacia. **Bibliografia:** 1. Rajadurai P, Fatt HK, Ching FY. Prevalence of HER2 Positivity and Its Clinicopathological Correlation in Locally Advanced/Metastatic Gastric Cancer Patients in Malaysia. J Gastrointest Cancer 2018;49:150-7. 2. www.aifa.gov.it

P538.

**MONTELUKAST ED EVENTI PSICHIATRICI:
ANALISI RETROSPETTIVA SULLE ADR A 10 ANNI
DALL'ALERT DELLA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION**

A.S. LONIGRO¹, G. GRIMALDI¹, R. LUPOLI¹, G. ROTONDO¹,
S.N. COX¹, G. REDAVID¹, S. SAPONARO¹, D. ANCONA², P. STELLA³

¹ Centro Regionale di Farmacovigilanza Puglia, Bari-Trani

² Dipartimento Farmaceutico ASL BT, Trani

³ Servizio Politiche del Farmaco Regione Puglia, Bari

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Secondo l'OMS l'asma colpisce, in tutto il mondo 100-150milioni di persone; in Italia l'incidenza è del 4,5%, pari a circa 2,6 milioni di pazienti. La terapia antiasmatica prevede sia il controllo a breve termine delle crisi acute che la riduzione a lungo termine dell'infiammazione bronchiale (terapia di mantenimento). Per la terapia a lungo termine si usano gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni tra cui il montelukast. Dal 2008 si sono verificati eventi sentinella di tipo psichiatrico durante l'utilizzo del montelukast non rilevati durante gli RCT pertanto negli stampati è stata implementata questa avvertenza. L'obiettivo dell'analisi è stato analizzare tutte le segnalazioni spontanee, nell'ultimo decennio, relativamente ad eventi psichiatrici associati al montelukast.

Materiali-metodi/ Timeline: Sono state estrapolate dal report di Reazioni Avverse dei Medicinali (sistema RAM) le segnalazioni dal 2008 al 2018 focalizzando l'attenzione sui disturbi psichiatrici; è stata condotta una ricerca sugli studi osservazionali presenti in letteratura.

Risultati/Follow up e Risultati: Nel periodo di riferimento sono state inserite in RNF 300 segnalazioni; il 27,30%(82ADR) riguardava disturbi psichiatrici, al primo posto tra le System Organ Class (SOC) più segnalate. Delle 82ADR gli eventi più rappresentativi erano: incubo (27%), agitazione (22%), insonnia (18%), irrequietezza (17%), allucinazione (13%), aggressione (10%), disturbo del sonno (9%). Il 72% riguardava bambini e adolescenti e il 28% riguardava adulti e anziani; 20 i casi segnalati come gravi. In Puglia sono stati segnalati 4 casi di eventi psichiatrici, tutti non gravi e segnalati da medico riportando come esito miglioramento; 3 casi riguardavano bambini e adolescenti e 1 caso riguardava la popolazione adulta. Dalla letteratura emerge una maggiore incidenza di disturbi psichiatrici, in particolare nella popolazione pediatrica, ma al contempo non è stata riscontrata alcuna correlazione causa/effetto che abbia fornito un segnale statisticamente e clinicamente rilevante.**Discussione e Conclusioni:** Gli studi osservazionali in letteratura presentano diverse criticità: basso power statistico, risultati non supportati da un meccanismo di insorgenza ben definito e patologia in esame che potrebbe sottendere un rischio di insorgenza di eventi psichiatrici. Si rende necessario implementare studi epidemiologici di alta qualità che stratifichino la popolazione in studio in base all'età, valutino eventuali fattori di rischio, l'incidenza delle ADR in base alla posologia e ai dati di consumo per ciascuna fascia d'età, in modo da migliorare ulteriormente il profilo di sicurezza del farmaco. **Bibliografia:** FDA.Updated information on leukotriene inhibitors: montelukast (marketed as Singulair), zafirlukast (marketed as Accolate), and zileuton (marketed as Zylfo and Zylfo CR). 2015.www.fda.gov/Drugs. Accessed 23Dec2016. Glockler-Lauff SD et al. The Journal of Pediatrics. 2019 Jun; 209:176-182.e4. Epub 2019 Mar 21. Perona A et al. Drug Saf. 2016;39(1):69-78.

P539.

**ANALISI SULLA SICUREZZA DEI FARMACI BIOSIMILARI
RISPETTO AGLI ORIGINATORI DI RIFERIMENTO**

A. LAPOLLA¹, A.M. SFORZA¹, M.A. PUTEO¹, V. GENTILE¹,
L. SCALONE¹, S. ANTONACCI²

¹ Università degli studi di Bari Aldo Moro_SsFO, Bari

² Area farmaceutica Territoriale ASL Bari, Bari

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Il secondo position paper AIFA sui farmaci biosimilari chiarisce che i farmaci biosimilari sono in grado di soddisfare in termini sia di efficacia che di sicurezza la crescente domanda di salute, tuttavia il loro utilizzo risulta ridotto nella pratica clinica a causa di pregiudizi sul profilo della sicurezza. L'obiettivo dello studio è stato quello di estrapolare dati relativi alle segnalazioni ADR (reazione avversa da farmaci) dei farmaci adalimumab, etanercept, rituximab, infliximab, epoetina alfa, focalizzando l'attenzione tra le possibili differenze in termini di reazioni avverse tra biosimilare e originatore. **Materiali-**

metodi/Timeline: Abbiamo estrapolato i dati relativi alle ADR presenti sulla piattaforma rete nazionale di farmacovigilanza nel periodo di riferimento 16/05/2018- 16/05/2019. Abbiamo creato un file foglio elettronico per ogni principio attivo confrontando la percentuale di ADR verificatesi con l'originatore e la percentuale di ADR verificatesi con i biosimilari. **Risultati/Follow up e Risultati:** Sono state segnalate 1226 ADR, 742 per i farmaci originatori e 484 per i farmaci biosimilari. Per l'adalimumab-originatore il 22,2% di ADR segnalate erano gravi, il 77% erano non gravi, mentre per gli adalimumab-biosimilari il 10,59% erano gravi e l'88,74% erano non gravi. L'etanercept-originatore presentava il 29% di reazioni avverse gravi, il 67,1% non gravi e un caso di decesso, mentre gli etanercept-biosimilari presentavano il 16,84% di reazioni gravi, l'81,85% di reazioni non gravi, e un caso di decesso. Per il rituximab-originatore era stato segnalato un decesso, così come per il biosimilare di riferimento. Il rituximab-originatore presentava il 43,4% di reazioni gravi e il 54,7% di reazioni non gravi, mentre i rituximab-biosimilari presentavano il 36,88% di reazioni gravi e 62,29% di reazioni non gravi. L'infliximab-originatore presentava il 33,3% di reazioni gravi e il 66,7% di reazioni non gravi, mentre gli infliximab-biosimilari presentavano il 26% di reazioni gravi e 71,56% di reazioni non gravi e due casi di decesso. I farmaci contenenti l'epoetina alfa presentavano il 33,3% di reazioni gravi e il 66,7% di reazioni non gravi per il farmaco originatore, mentre il biosimilare presentava il 28,9% di reazioni gravi e il 65,8% di reazioni non gravi. **Discussione e Conclusioni:** Le segnalazioni di ADR pervenute sulla piattaforma per i farmaci biosimilari risultano inferiori sia per numero che per valore percentuale rispetto al farmaco originatore, probabilmente a causa di un ridotto utilizzo del biosimilare rispetto al brand di riferimento; a carico di quest'ultimo risultano maggiori proprio le segnalazioni di reazioni avverse considerate gravi.

P540.

**IL FARMACISTA OSPEDALIERO COME SEGNALATORE DI
REAZIONI AVVERSE: ESPERIENZA DI FARMACIA CLINICA
PRESSO UN CENTRO ONCOLOGICO SPECIALISTICO**

C. JEMOS¹, D. Pezzella¹, M. Piccoli¹, M. Milani¹, F. Carrara¹,
D. Malengo¹, E. Omodeo Salè¹

¹ Farmacia ospedaliera - IRCCS Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: La segnalazione di sospetta reazione avversa al farmaco in Rete Nazionale di Farmacovigilanza, può avvenire da parte di diverse figure professionali (medico, avvocato, farmacista, infermiere, operatore sanitario, ecc.) o anche dallo stesso cittadino. Tuttavia storicamente il medico è la figura che più frequentemente intercetta e segnala le ADR, a livello nazionale il totale di segnalazioni di sospette reazioni avverse inserite in RNF dal 1 gennaio 2015 al 31 gennaio 2019 è 198.284, delle quali solo 20.068 (10,10%) sono riportate da farmacisti. Questo lavoro ha lo scopo di identificare quale possa essere l'impatto del farmacista ospedaliero sul numero delle segnalazioni di ADR, quando quest'ultimo sia coinvolto nella revisione delle prescrizioni. **Materiali-metodi/ Timeline:** I dati relativi alle segnalazioni di ADR effettuate presso il nostro istituto tra il 1 gennaio 2015 ed il 31 gennaio 2019 sono stati estratti dalla Rete Nazionale e inserite in un data base in Access. Le segnalazioni sono state analizzate per età, genere, farmaco sospetto, segnalatore, apparato coinvolto e tipo di reazione. La misura dell'impatto quantitativo del farmacista ospedaliero è calcolata dal rapporto tra le segnalazioni prodotte da personale medico e quelle prodotte da farmacisti. Dal punto di vista qualitativo si sono analizzate le tipologie di tossicità rilevate dal farmacista. **Risultati/Follow up e Risultati:** Il totale delle segnalazioni è di 600, di queste 569 sono segnalate dal farmacista ospedaliero, 30 dal medico ospedaliero, 1 da un'azienda farmaceutica e nessuna da pazienti ed infermieri. Il 78,5% sono segnalazioni relative a pazienti di genere femminile, la fascia di età più frequentemente rappresentata è quella tra i 46 ed i 56 anni. Le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono quelle a carico del sistema emolinfopoietico con 375 segnalazioni, seguite dalle patologie gastrointestinali con 104 reports e dalle patologie del sistema nervoso 70.I principi attivi con almeno una segnalazione sono 66, i primi 4 sono paclitaxel, ciclofosfamide, carboplatino ed epirubicina. La prima reazione per segnalazione del sistema emolinfopoietico è la neutropenia, mentre gli eventi non

ematologici più segnalati sono la transaminite e l'astenia seguiti da nausea, tossicità cutanea, diarrea, mucosite e parestesie. **Discussione e Conclusioni:** Il farmacista ospedaliero, quando impiegato nella revisione della prescrizione oncologica, segnala le ADR con una frequenza 19 volte superiore rispetto al medico. Poiché il farmacista ospedaliero non visita il paziente, ma legge il referto della visita medica e gli esami ematici, le segnalazioni sono più frequentemente relative a parametri rilevabili dagli esami stessi, soprattutto quando questi hanno determinato cambiamenti nella terapia prescritta.

P541.

IL TASSO DI SOTTO-SEGNALAZIONE COME INDICATORE DI PROCESSO IN FARMACOVIGILANZA PER UN CENTRO SPECIALISTICO ONCOLOGICO

C. JEMOS¹, M. Piccoli¹, M. Milani¹, F. Carrara¹, D. Pezzella¹, D. Malengo¹, E. Omodeo Salè¹

¹ Farmacia Ospedaliera-IRCCS-Istituto Europeo di Oncologia, Milano
Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: In oncologia la sotto-segnalazione è un fenomeno conosciuto e legato alla prevedibile tossicità di questi farmaci. Gli indicatori di segnalazione sono spesso calcolati su bacini di utenza molto ampi e questo limita la capacità di autovalutazione delle performances dei singoli centri ospedalieri. Lo scopo di questo lavoro è valutare l'applicabilità del tasso di sotto-segnalazione in un singolo centro oncologico come indicatore di processo. **Materiali-metodi/Timeline:** Le segnalazioni di reazioni avverse (ADR) effettuate dal 1 gennaio 2018 al 31 gennaio 2019 nel nostro Istituto (230) sono state raccolte in un database. I 9 principi attivi che hanno generato maggiori ADR sono stati sottoposti ad un approfondimento di analisi e ne sono stati calcolati i tassi di segnalazione attraverso la formula [numero di segnalazioni del farmaco X/ numero di pazienti trattati con il farmaco X]*100 e [numero di segnalazioni del farmaco X/ numero di somministrazioni del farmaco X]*100. Il valore atteso è stato valutato attraverso la formula [frequenza attesa* numero di pazienti trattati con il farmaco X]/100. Dove la frequenza attesa è stata calcolata sulla base del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Il Tasso di sotto-segnalazione è stato calcolato come rapporto [episodi mancanti/episodi attesi]*100. In questo abstract si riportano solamente i risultati del paclitaxel responsabile del maggior numero di segnalazioni. **Risultati/Follow up e Risultati:** Nel periodo gennaio 2018/gennaio 2019 le segnalazioni imputabili al paclitaxel sono state 51 in 412 pazienti trattati con 3293 somministrazioni complessive. Il tasso di segnalazione per numero di pazienti trattati è pari al 12,4% mentre il tasso di segnalazione per numero di somministrazioni è pari al 1,5%. La neutropenia grave rappresenta il principale effetto tossico con un'incidenza attesa del 39%, mentre l'incidenza segnalata è stata del 6,41%. I tassi di sotto-segnalazione delle reazioni avverse riportate in pazienti trattati con il paclitaxel sono risultati essere: neutropenia 82,17%, neutropenia febbrile, 97,22%; transaminite, 94,49%; piastrinopenia, 98,46%; diarrea, 91,02%. Alcune reazioni gastrointestinali e del sistema muscolo-scheletrico sono reazioni molto comuni (> 1/10), ma le segnalazioni effettuate sono pari a zero. **Discussione e Conclusioni:** L'indicatore permette di studiare quantitativamente l'andamento delle segnalazioni nel tempo in maniera più significativa del numero assoluto di segnalazioni. Tuttavia, quando la frequenza attesa dell'evento scende sotto il 10%, l'indicatore perde di affidabilità per campioni inferiori ai 1000 pazienti. Si tratta quindi di un indicatore dal valore principalmente quantitativo su eventi frequenti, mentre rimane più efficace quando l'evento ha una diretta implicazione sulla terapia oncologica in atto (mielosoppressione per il paclitaxel).

P542.

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI NECROLISI EPIDERMICA TOSSICA CAUSATA DA FARMACI: FOCUS SUL TRATTAMENTO CON ANTI TNF ALFA

G. GRIMALDI¹, A.S. LONIGRO¹, R. LUPOLI¹, G. ROTONDO¹, S.N. COX¹, G. REDAVID¹, S. SAPONARO¹, D. ANCONA², P. STELLA³

¹ CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA, BARI-TRANI

² DIRETTORE DIPARTIMENTO FARMACEUTICO ASL BT, TRANI

³ SERVIZIO POLITICHE DEL FARMACO REGIONE PUGLIA, BARI

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: La Necrosi Epidermica Tossica (NET) è una grave reazione avversa da farmaci caratterizzata da necrosi cutanea estesa, distacco

dell'epidermide e delle mucose. Considerata un'emergenza sanitaria, ha una incidenza stimata di 0,4-1,2 casi per milione di persone anno con tassi di mortalità del 25-35%. Numerose le strategie terapeutiche adottate comprendenti corticosteroidi sistemici, Ig-ev e ciclosporina-A; tuttavia, i risultati sono contrastanti e non esiste uno standard terapeutico universalmente riconosciuto. In letteratura si evincono dati incoraggianti del trattamento con antiTNF- α (off-label). Oggetto dello studio è stata l'analisi di eventuali casi di NET occorsi in Puglia, segnalati in RNF, e trattati con antiTNF- α . **Materiali-metodi/Timeline:** È stata condotta una metanalisi della letteratura di casi di NET trattati con antiTNF- α . Sono state estrapolate dalla RNF tutte le segnalazioni di NET, per quanto concerne la Puglia, inserite dal 01/06/2016 al 01/06/2019. **Risultati/Follow up e Risultati:** Risultano 2 segnalazioni (probabilmente riferite allo stesso caso): al paziente è stato somministrato etanercept in associazione con corticosteroidi e terapia di supporto, successivamente è stato trasferito presso un centro Grandi Ustioni. Non è stato possibile reperire informazioni circa l'esito della ADR. **Discussione e Conclusioni:** In letteratura numerosi sono i casi di successo terapeutico con infliximab ed etanercept, utilizzo supportato dal ritrovamento di alti livelli di TNF- α nelle biopsie cutanee, nel siero e nel liquido delle bolle cutanee dei pazienti con NET. Tuttavia la patogenesi biomolecolare è molto complessa e coinvolge fattori genetici (alleli HLA e varianti del citocromo-P450), sistema immunitario con le cellule T-citotossiche CD8+ e le cellule NK produttrici di Citochine (TNF- α) e Granulinsina, interazione Fas-Ligando Fas che porta all'apoptosi dei cheratinociti, elevati livelli di Perforina e Granzyme-B. L'analisi condotta evidenzia la sovrapposibilità di quanto riportato in letteratura e la decisione terapeutica del caso di specie. Su base patogenetica è migliorato il processo di guarigione, ma la rarità dell'evento avverso e il quadro clinico complicato non permettono ancora di ottenere una terapia universalmente riconosciuta. È mandataria l'implementazione di studi clinici, certo di non facile realizzazione, evitando così terapie di non comprovata efficacia e sicurezza che metterebbero ulteriormente a rischio il paziente; ad esempio il rischio di contrarre infezioni da batteri multiresistenti ne comprometterebbe inevitabilmente l'esito. **Bibliografia:** Paradisi A, et al. Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis. J Am Acad Dermatol 2014;71:278-83. Woolridge KF, et al. Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors in the treatment of Toxic Epidermal Necrolysis. Cutis 2018;101:E15-E21.

P543.

MONITORAGGIO DELLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE DA CHINOLONI E FLUOROCHINOLONI. ANALISI A TRE MESI DAL RILASCIO DA PARTE DI AIFA DELLA NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE SUL RISCHIO DEGLI EFFETTI INDESIDERATI

A. GHIORI¹, C. ZAPPA², M. CECCHI²

¹ Università degli Studi di Firenze, Firenze

² AOU Careggi, Firenze

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Ad aprile 2019 l'AIFA, in accordo con le autorità regolatorie europee, ha rilasciato una Nota Informativa Importante sul rischio di effetti indesiderati invalidanti, di lunga durata e potenzialmente permanenti, principalmente a carico del sistema muscoloscheletrico e del sistema nervoso, correlati all'uso inalatorio e sistemico di antibiotici chinolonici e fluorochinolonici. Negli anni precedenti sono stati segnalati soltanto pochi casi di tali Reazioni Avverse al Farmaco (ADRs) gravi, ma, come riportato nella Nota, verosimilmente si tratta di una sotto-segnalazione. L'obiettivo di questo lavoro è valutare l'influenza che la Nota ha avuto sul numero e sulla qualità delle ADRs in essa riportate ed inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) rispetto agli anni precedenti. **Materiali-metodi/Timeline:** Sono state raccolte le sospette ADRs a carico del sistema muscoloscheletrico e del sistema nervoso elencate nella Nota Informativa ed inserite nella RNF nel trimestre aprile-giugno 2019. Le reazioni individuate sono state successivamente suddivise in base alla gravità e confrontate con quelle segnalate nello stesso trimestre nei due anni precedenti. **Risultati/Follow up e Risultati:** Nel 2019 risultano 56 segnalazioni di ADRs: 28 non gravi, 1 non definita e 27 gravi, di cui 18 segnalate come invalidità grave o permanente, 3 come ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione e 6 come altra condizione clinicamente rilevante. Nel 2018 risultano 18 segnalazioni: 14 non gravi, 1 non

definita e 3 gravi segnalate come altra condizione clinicamente rilevante. Nel 2017 risultano 29 segnalazioni: 15 non gravi, 1 non definita e 13 gravi, di cui 1 segnalata come invalidità grave o permanente, 3 come ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione, 9 come altra condizione clinicamente rilevante. **Discussione e Conclusioni:** Nel trimestre aprile-giugno 2019, in seguito alla pubblicazione della Nota Informativa, si è osservato un notevole aumento delle segnalazioni di ADRs gravi a carico del sistema muscoloscheletrico e del sistema nervoso rispetto allo stesso trimestre degli anni precedenti (+108% rispetto al 2017, +800% rispetto al 2018). In particolare, le ADRs che hanno causato invalidità grave o permanente sono state individuate quasi esclusivamente nel trimestre aprile-giugno 2019. La diffusione della Nota Informativa Aifa relativa agli antibiotici chinolonici e fluorochinolonici ha portato alla segnalazione di un numero maggiore di ADRs, comprese le ADRs responsabili di invalidità grave e permanente, confermando la sotto-segnalazione inizialmente ipotizzata dalle autorità regolatorie. Viene quindi ribadita la necessità di una attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio per la prescrizione di questa classe di antibiotici, prendendo in esame ogni singolo caso.

P544.

USO DEI BIOSIMILARI NELLA PRATICA CLINICA: ANALISI DELLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE IN UN'AZIENDA DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

F. PAPPALARDO¹, L. FANTINI¹, E.M. PLATANIA¹, E. SERRA¹, S. PALAZZINI¹, B. GAVIOLI¹, A. PLESCIA¹, L. ROSSI¹

¹ AUSL della Romagna - Ospedale Infermi, Rimini

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Negli ultimi anni la scadenza brevettuale dei farmaci biologici ha messo a disposizione della comunità medica un numero sempre crescente di farmaci biosimilari i quali, generando ingenti risparmi economici, concorrono alla sostenibilità del SSN. Se da un lato le autorità regolatorie garantiscono standard di qualità, sicurezza ed efficacia del tutto sovrapponibili ai farmaci originatori, dall'altro la loro introduzione nella pratica clinica potrebbe essere ostacolata da dubbi circa il loro reale profilo beneficio-rischio. Obiettivo di questo studio è valutare le segnalazioni di sospette ADRs ai farmaci biosimilari, sia in termini di mancata efficacia che di sicurezza.

Materiali-metodi/Timeline: Nell'arco temporale che va dal 01/01/2015 al 30/04/2019 sono stati rilevati, tramite il flusso FED, tutti i pazienti trattati nella nostra Azienda con farmaci biosimilari (Insulina Lispro, Insulina Glargine, Enoxaparina sodica, Eritropoietina, Follitropina alfa, Somatropina, Rituximab, Trastuzumab, Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Filgrastim). Dalla Rete Nazionale Farmacovigilanza (RNF) sono state estratte tutte le segnalazioni relative ai predetti farmaci nel medesimo periodo e nella stessa Azienda. Di queste, sono state effettuate analisi delle sospette ADRs per principio attivo, gravità, tipologia (inefficacia, reazione locale, reazione da ipersensibilità, altro) e ambito territoriale. **Risultati/Follow up e Risultati:** Nel periodo selezionato sono stati trattati con farmaci biosimilari 35.373 pazienti e sono state inserite nella RNF 126 segnalazioni di sospette ADRs. L'incidenza globale di segnalazioni è stata dello 0,36%. In particolare, sono state segnalate 55 sospette ADRs per Filgrastim (44%), 25 per Etanercept (20%), 20 per Infliximab (16%), 11 per Rituximab (9%), 8 per Eritropoietina (6%), 5 per Enoxaparina sodica (4%) e 2 per Adalimumab (2%). Della totalità di sospette ADRs, 66 sono state considerate gravi (52%) e 60 non gravi (48%); 48 hanno riguardato l'inefficacia (38%), 25 reazioni da ipersensibilità (20%), 10 reazioni al sito di iniezione (8%), 43 altro (34%). I cinque ambiti territoriali considerati hanno mostrato una diversa propensione alla segnalazione, da un massimo di 51 (40%) a un minimo di 13 sospette ADRs (10%). **Discussione e Conclusioni:** Alla luce dell'analisi delle segnalazioni emerge che l'incidenza di sospette ADRs per i farmaci biosimilari risulta essere piuttosto bassa. Per alcuni farmaci (Insulina Lispro, Insulina Glargine, Follitropina alfa, Somatropina e Trastuzumab) non vi è stata alcuna segnalazione di sospetta ADR, mentre per altri (Filgrastim) si è registrato un picco di segnalazioni, per lo più concentratesi in un ambito territoriale. I dati della pratica clinica nel real world confermano complessivamente per i farmaci biosimilari un buon profilo di efficacia, sicurezza e tollerabilità.

P545.

VALUTAZIONE RETROSPETTIVA DELLE PRINCIPALI CAUSE DI SWITCH TERAPEUTICO IN SOGGETTI CRONICAMENTE SOTTOPOSTI A TERAPIE ANTIRETROVIRALI: ANALISI DEI TREND REGISTRATI NEL PERIODO 2015-2018

F. ESPOSITO¹, B.M. CELESIA², B. BUSA²

¹ Università di Catania, Catania

² ARNAS Garibaldi, Catania

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Le terapie antiretrovirali di combinazione (cART) sono caratterizzate da schemi terapeutici costituiti in genere da due o tre farmaci; la cronica esposizione alla cART può essere associata nel tempo a variazioni di efficacia e tollerabilità. In particolare le cause che ostacolano una corretta assunzione dei farmaci antiretrovirali sono legate alla tollerabilità e a schemi posologici complessi, cause che influiscono sull'aderenza e determinano un'alterazione dell'efficacia terapeutica. L'ampia disponibilità di regimi single tablet (STR) ha consentito di gestire in modo più efficace il trattamento del paziente HIV positivo: le combinazioni a dose fissa riducono gli errori di dosaggio e la probabilità che l'HIV diventi resistente al farmaco. D'altro canto, tali combinazioni di farmaci rendono complicato il modulare le riduzioni di dosaggio e il discriminare i diversi effetti collaterali di una singola molecola. Scopo di questa ricerca retrospettiva è quello di valutare la frequenza delle diverse cause che hanno condotto allo switch terapeutico in una coorte di soggetti cronicamente trattati con cART o STR. **Materiali-metodi/Timeline:** Dal database di prescrizione dell'U.O.C. Malattie Infettive sono stati estrapolati i dati relativi alle modifiche di almeno un farmaco della terapia di combinazione effettuate nel quadriennio 2015-2018; sono state analizzate le cause più frequenti di switch in relazione al tipo di terapia (cART o STR). **Risultati/ Follow up e Risultati:** Tra il 1° gennaio 2015 e il 31 dicembre 2018 sono state registrate 803 modifiche di terapia antiretrovirale. Di queste, 38 (2,9%) erano relative a trasferimenti ad altri centri. 568 switch (70,7%) sono stati osservati per le terapie cART: 209 (37,8%) sono stati switch proattivi; 195 (34,3%) i casi di switch per semplificazione. Altre cause di switch sono state: 46 (8,1%) per tossicità/ intolleranza, 51 (9%) per motivazioni associate ad interruzione di terapia. I restanti 235 switch (29,3%) sono stati osservati nei pazienti in Terapia STR: di questi, 141 (60%) proattivi, 28 per tossicità/intolleranza (11,9%), 24 (10,2%) per motivazioni quali decesso, gravidanza, fallimento. Gli switch proattivi, registrati con maggiore frequenza nel gruppo STR (p<0.001), sono stati associati prevalentemente ai regimi Efavirenz e Tenofovir based. **Discussione e Conclusioni:** Oltre un terzo degli switch terapeutici per i regimi multiple dose sono dovuti a semplificazione terapeutica, spesso verso un regime STR. Uno switch ad un regime posologico semplificato può essere preso in considerazione per aumentare l'aderenza terapeutica e l'efficacia delle terapie antiretrovirali.

P546.

PROGETTO DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA: PRESCRIZIONE OFF-LABEL IN AMBITO PEDIATRICO

M. MACRINA¹, A. MARRA¹, P. SCANAVACCA¹, A. DONZELLI¹, R. MURDACA², C. SCANELLI¹

¹ DIPARTIMENTO BIOTECNOLOGIE, TRASFUNZIONALE

E LABORATORIO - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara,

² UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SIENA, SIENA

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: In Europa più del 20% della popolazione è rappresentata da persone di età tra 0-16 anni, eppure meno del 15% dei farmaci sono sottoposti a prove cliniche sui bambini. Questo fa sì che i farmaci vengano utilizzati in modo "off-label" determinando un maggior rischio di eventi avversi ed una maggiore esposizione ad errori terapeutici, che nel bambino risultano 12 volte più frequenti rispetto all'adulto. Il progetto condotto presso la farmacia ospedaliera ed i reparti pediatrici ha l'obiettivo di analizzare le prescrizioni off-label dei farmaci e la relativa sicurezza d'impiego. In particolare, si vuole stimare: percentuale di uso off-label e tipologia, incidenza di ADR da uso off-label. Il progetto vuole essere anche un'occasione per stimolare la segnalazione di ADR. **Materiali-metodi/Timeline:** Sono state effettuate delle rilevazioni in giornata indice nei reparti di Terapia Intensiva Neonatale (TIN) e Pediatria Generale. La rilevazione è stata condotta attraverso la consultazione delle cartelle cliniche. I dati sono stati inseriti in un software per la gestione di

database. Il database è essenzialmente strutturato in due sezioni: dati epidemiologici e terapia. **Risultati/Follow up e Risultati:** Il campione osservato risulta composto da 31 bambini con seguente distribuzione per età: 35,5% 0-1 anno, 16,1% 1-4 anni, 22,6 % 5-9 anni, 16,1% 10-14 anni, 9,7% 15-18 anni. Il 61,3% di sesso femminile. In TIN, i pazienti presentano più patologie concomitanti: ARDS, ittero, ipoglicemia, iposodiemia. In pediatria sono stati riscontrati molti ricoveri per epilessia, patologie infiammatorie e renali. I principi attivi (PA) esaminati sono stati 44, per 24 si è riscontrato un utilizzo off-label (54,5%): 17 per indicazione terapeutica (70,8%), 4 per età (16,7%), 3 sia per indicazione terapeutica sia per età (12,5%). Le incidenze di utilizzo per PA sono: paracetamolo (22,6%), caffeina citrato (16,1%), amoxicillina triidrato/potassio clavulanato e acido ursodesossicolico (9,7%) e propranololo (6,5%), integratori alimentari (41,9%). In Pediatria sono stati analizzati 12 bambini. Le prescrizioni off-label rilevate sono 9, relative a betametasona, doxazosina, ipratropio bromuro, lorazepam, losartan, piridossina, pravastatina, ramipril, salbutamolo. Non è stata riportata nella documentazione sanitaria analizzata alcuna ADR. **Discussione e Conclusioni:** Dall'analisi emerge che le prescrizioni off-label sono più elevate nella fascia d'età tra 0-8 anni, che è la più fragile in quanto questi pazienti sono in continuo sviluppo e raramente sono inclusi in studi clinici. La nulla rilevazione di ADR potrebbe essere imputata ad una scarsa sensibilità alla segnalazione di ADR pediatriche e alla limitata capacità del paziente di riferire i sintomi. Sarebbe interessante condurre lo studio in altri ospedali per confermare i dati o per individuare specifiche differenze territoriali o di setting assistenziale.

P547.

PATOLOGIA IATROGENA: L'IMPORTANZA DEL FARMACISTA COME STRUMENTO DI SUPPORTO AI CLINICI

*D. DI GENNARO*¹, *A. CASCIO*¹, *R. LICCARDO*²,
*E. SPEZZAFERRI*², *S. ROSTAN*³, *I. SORRENTINO*¹

¹ UOC Farmacia PO Santa Maria Delle Grazie ASLNA2NORD, Pozzuoli

² Dipartimento Medicina Sperimentale, Università Degli Studi Della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

³ Dipartimento Farmaceutico ASLNA2NORD, Frattaminore

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Allo scopo di migliorare il livello qualitativo delle segnalazioni di reazioni avverse e sollecitare il coinvolgimento degli operatori presso il P.O. dove operiamo, è stato attivato uno studio osservazionale degli eventi avversi che avvengono in ospedale e sul territorio mediante le segnalazioni rilevate dal pronto soccorso, con l'introduzione della figura di un farmacista monitor per la promozione, sensibilizzazione e l'acquisizione dei dati di eventuali eventi avversi. **Materiali-metodi/ Timeline:** Il monitor ha raccolto i dati di sospette reazioni avverse, ha supportato gli operatori sanitari in modo da identificare gli eventi avversi, semplificare la compilazione della scheda cartacea di segnalazione e favorire la redazione dei campi obbligatori (precedentemente incompleti). **Risultati/Follow up e Risultati:** Il periodo di osservazione è stato di 8 mesi e sono state inserite nella RNF 598 ADRs. La coorte di pazienti osservati è formata dal 45% da uomini e 55% da donne la distribuzione per fasce di età è stata la seguente: 4% (0-14 anni), 7% (15-29 anni), 48% (30-65 anni) e 41% oltre i 65 anni. Nella fascia di età 0-14 anni si sono verificate reazioni che hanno interessato la cute (orticaria) mentre nelle fasce di età adulte principalmente reazioni secondarie all'utilizzo di antipertensivi (crisi-ipertensiva). Il 56% di segnalazioni è relativo a reazioni avverse non gravi mentre il 44% ad eventi avversi gravi. Per quanto riguarda i farmaci, il maggior numero di segnalazioni si colloca nella classe ATC C (291 ADRs-49%), seguita dalla classe ATC J (96 ADRs-16%) e da quella M (69 ADRs-12%). Tutte le schede di segnalazione ADRs erano compilate in modo corretto in ogni sezione, ottenendo un'aderenza del 100% alle "richieste" di AIFA. **Conclusioni:** L'introduzione del farmacista monitor ha comportato un incremento qualitativo dei dati di eventi avversi e un netto miglioramento delle tempistiche di trasmissione delle segnalazioni. Inoltre, ha consentito di avere una panoramica delle reazioni avverse su un'eterogenea ed ampia popolazione di pazienti, evidenziando come molti degli eventi avversi siano caratteristici di talune fasce d'età ed in particolare nella fascia pediatrica dove le sperimentazioni cliniche sono spesso limitate per dimensioni e durata, e le reazioni avverse nei bambini sono diverse per frequenza, natura, gravità e sintomi, da quelle che colpiscono gli adulti.

P548.

MEDICINA NARRATIVA: L'APPORTO DEL FARMACISTA MONITOR IN FARMACOVIGILANZA

*M. DEL PIZZO*¹, *R. NUZZETTI*¹, *L. GIANNELLI*¹

¹ A.O.R.N. SAN GIUSEPPE MOSCATI, AVELLINO

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: La medicina narrativa è una disciplina di recente sviluppo che, attraverso specifiche capacità comunicative, utilizza la narrazione per affiancare la Medicina Basata sull'Evidenza (EBM), con l'obiettivo di comprendere e integrare i punti di vista del paziente e di chi interviene nel processo di cura. Il farmacista è da sempre stato un importante train d'union tra il paziente e il medico, fondamentale nel comprendere come la terapia farmacologica sia percepita dal paziente, nell'ottica dell'aderenza terapeutica. Scopo di questo lavoro è illustrare come si sia applicato il principio della medicina narrativa alla disciplina della farmacovigilanza, grazie alla presenza del farmacista monitor che ha creato un maggior coinvolgimento del paziente. **Materiali-metodi/Timeline:** Si è preso in considerazione il periodo che va da Gennaio a Giugno 2019, analizzando le Reazioni Avverse ai Farmaci (Adrs) inserite sulla piattaforma della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) relative ai farmaci antineoplastici e immunomodulatori con ATC LQ1. **Risultati/Follow up e Risultati:** Nel periodo considerato, le Adrs raccolte sono state 124, rispetto alle 3 dell'anno 2018. Tale aumento è stato dovuto alla presenza di un farmacista monitor a supporto del Responsabile Aziendale di Farmacovigilanza. Dall'analisi delle Adrs e dallo sviluppo del macro-dato, emerge che 76 sono donne e 48 uomini: 81 rientrano nella fascia d'età tra i 18 e i 64 anni, mentre 43 hanno oltre 65 anni. Per quanto riguarda la risoluzione: in 93 casi è stata completa, in 3 con postumi, in 12 non vi è ancora guarigione, mentre per 11 pazienti il follow-up non è stato possibile. Relativamente alla fonte, è da evidenziare come molte delle Adrs in questione sono state rilevate tramite intervista dal vivo. Infatti: il 43,5% provengono da pazienti, il 20,2% da medici, mentre il 36,3% da operatori sanitari. **Discussione e Conclusioni:** La segnalazione delle Adrs da parte di pazienti intervistati dal farmacista monitor ha consentito non solo un aumento numerico delle stesse, quanto un maggiore coinvolgimento di chi si sottopone alle terapie. Nell'ottica della medicina narrativa, riveste un ruolo fondamentale l'ascolto del paziente, come persona consapevole del proprio status di malato. La metodica del colloquio consente di intercettare tutte le Adrs, anche quelle già previste dalla scheda tecnica del farmaco e di apportare nuove informazioni per il completamento del profilo di sicurezza di quest'ultimo e aumentare la statistica di notizie già note per una determinata molecola. **Bibliografia:** Rete Nazionale Farmacovigilanza, 2019; www.iss.it; www.medicinanarrativa.it.

P549.

FARMACI ANTIDEPRESSIVI E SINDROME DEL QT LUNGO: ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA

*M. DEL LUNGO*¹, *V. BORSI*², *L. DEL MONACO*¹,
M. PARRILLI^{2,3}, *L. GIOVANNETTI*³

¹ Dipartimento NEUROFARBA Università di Firenze, Firenze

² AUSL Toscana Centro, Firenze

³ Centro Regionale di Farmacovigilanza Toscana, Firenze

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: La torsione di punta (TdP) è una grave forma di tachicardia ventricolare, che si presenta in pazienti con sindrome del QT lungo (LQTS), sia congenita che acquisita. Nel 2001 la FDA ha raccomandato la diminuzione della dose massima giornaliera di citalopram a causa del rischio di sviluppare aritmie potenzialmente fatali. Inoltre è noto che il rischio di LQTS e TdP può essere aumentato da interazioni farmaco-farmaco (DDI). L'obiettivo del presente lavoro è stato quello di analizzare le segnalazioni di LQTS e TdP in seguito all'assunzione di antidepressivi classificati secondo l'Arizona Center for Education and Research on Therapeutics come rischio noto (A), possibile (B) o condizionato (C) di TdP e valutare le interazioni farmacologiche correlate. **Materiali-metodi/Timeline:** Sono state analizzate le segnalazioni di sospetta reazione avversa (ADR) inserite in RNF dalla nostra Regione al 31/12/2018, evidenziando la gravità e gli eventi suddivisi per System Organ Class (SOC) correlabili alla segnalazione di LQTS o TdP (patologie cardiache e esami diagnostici). Per gli eventi LQTS e TdP, sono state valutate le DDI con effetto additivo su prolungamento dell'intervallo

QT, mediante applicativo Terap. **Risultati/Follow up e Risultati:** Risultano 1583 segnalazioni totali. Per i farmaci A sono presenti 334 ADRs di cui 142 gravi, fra cui un decesso; gli eventi cardiaci segnalati sono 25 di cui 2 TdP e 27 eventi relativi a esami diagnostici di cui 15 QT dell'ECG prolungato (LQT). Sono state individuate 19 DDI controindicate, 3 maggiori ed 1 moderata. Per i farmaci B sono presenti 322 ADRs di cui 161 gravi; sono stati segnalati 22 eventi cardiaci (1 TdP) e 22 esami diagnostici (7 LQT); le DDI individuate sono state 16 controindicate e 5 moderate. Per i farmaci C sono presenti 927 ADRs, di cui 447 gravi; 58 eventi cardiaci (2 TdP e 2 LQTS) e 53 esami diagnostici (18 LQT); le DDI individuate sono state 25 controindicate, 4 maggiori e 6 moderate. I farmaci maggiormente implicati nelle interazioni controindicate appartengono alle classi ATC C03CA, N06AB, N06AX, N05AH, C01BD, N05AA e R03AC; per le maggiori e/o moderate alla classe A02BC. **Discussione e Conclusioni:** I farmaci antidepressivi sono spesso associati a terapie farmacologiche potenzialmente interagenti con alto rischio di LQTS/TdP. Al fine di evitare tali ADRs prevedibili e quindi evitabili, è auspicabile l'applicazione di interventi efficaci volti a migliorare l'anamnesi e la scelta di terapie appropriate. **Bibliografia:** 1. Schwartz PJ, Altamura AC. Farmaci antidepressivi, intervallo QT e rischio cardiovascolare. Timori fondati? Journal of Psychopathology 2012;18:183-91.

P550.

ALERT EMA SU FLUOROCHINOLONI E CHINOLONI EFFETTO SULLE PRESCRIZIONI

A. DE FRANCO IANNUZZI¹, M.R. GARREFFA¹, P.P. VITALE¹

¹ Azienda Sanitaria Provinciale di Crotone, Crotone

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Chinolonici e Fluorochinolonici sono antibiotici sintetici disponibili nell'Unione Europea fin dal 1962 ed utilizzati per oltre 120 indicazioni. Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha avviato un riesame di questa categoria di medicinali a seguito delle segnalazioni di effetti indesiderati gravi e di lunga durata che interessano principalmente muscoli, tendini, articolazioni e il sistema nervoso. Il 13 giugno 2018 l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha tenuto un'audizione pubblica sul tema e il 5 Ottobre 2018 il PRAC ha emesso una raccomandazione sulle restrizioni d'uso per tutti gli antibiotici chinolonici e fluorochinolonici. Abbiamo quindi voluto osservare se la raccomandazione ha avuto un impatto sulle prescrizioni di farmaci contenenti questa categoria di principi attivi. **Materiali-metodi/Timeline:** Abbiamo analizzato i consumi mensili di tutti i principi attivi appartenenti all'ATC J01M (antibiotici chinolonici) rilevati, all'interno della spesa farmaceutica convenzionata, sul territorio della nostra ASP da Gennaio 2017 fino a Febbraio 2019. Abbiamo preso in considerazione sia la spesa sostenuta che le DDD dispensate ed abbiamo analizzato le variazioni dei consumi nel corso dell'anno e l'eventuale effetto delle restrizioni d'uso raccomandate dal PRAC. **Risultati/Follow up e Risultati:** Il costo medio mensile sostenuto nel periodo in esame è pari a €31.652,80, con significative variazioni nel corso dell'anno e spesa più elevata nel periodo invernale (Costo medio del I, II, III e IV trimestre pari rispettivamente a €36.591,64, €30.104,54, €28.099,42 e €31.581,73). Il costo mensile medio risulta in calo costante dal 2017 (-6,52% del periodo Gennaio-Febbraio 2017 rispetto agli stessi mesi del 2018 e -7,16% rispetto al 2019) in linea con il calo complessivo della spesa farmaceutica convenzionata regionale (-6,7% nel 2018 rispetto al 2017). Il consumo in termini di DDD ha fatto rilevare un andamento sostanzialmente sovrapponibile a quello della spesa sostenuta. **Discussione e Conclusioni:** Al netto del calo strutturale della spesa che viene registrato dal 2017 non si sono rilevate significative differenze nell'andamento delle prescrizioni degli antibiotici chinolonici a seguito sia dell'audizione pubblica dell'EMA che delle restrizioni d'uso raccomandate dal PRAC. Lo scarso effetto delle indicazioni emanate dalle istituzioni nazionali e sovranazionali induce a ritenere indispensabile un maggior coinvolgimento degli Enti locali i quali si trovano a più diretto contatto sia dei pazienti che dei medici prescrittori. È probabilmente necessario, quindi, che le Aziende Sanitarie e le Regioni pianifichino e realizzino in maniera più incisiva programmi destinati alla diffusione delle informazioni sanitarie ritenute più rilevanti per la salute pubblica e dei singoli cittadini.

P551.

FARMACOVIGILANZA DELLE TERAPIE UTILIZZATE IN REUMATOLOGIA ED ONCOLOGIA DELLE CLASSI ATC L01X ED L04A: ANALISI IN UNA AOU CAMPANA

F. DE CICCO¹, M. DEL PIZZO¹, M.V.O. FORTUNATO², M.G. ELBERTI³, S. MORABITO³, M. ALFIERI³, L. GRISI³, G.M. LOMBARDI³

¹ UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO, DIFARMA, SALERNO

² UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO, DIPMED, SALERNO

³ AOU SAN GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA, UOC FARMACIA, SALERNO

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Negli ultimi anni sono state introdotte sul mercato molecole sempre più specifiche per il trattamento mirato dei tumori e delle malattie reumatiche. La target therapy oncologica ha diversi obiettivi molecolari specifici, che permettono aumento della performance e riduzione degli effetti collaterali. I trattamenti di recente introduzione per le malattie reumatiche consistono sia in molecole biologiche ma anche in cosiddette piccole molecole, inibitori enzimatici intracellulari che accanto alla elevata specificità presentano il vantaggio della somministrazione orale. Scopo del lavoro è stato valutare la sicurezza di queste terapie farmacologiche attraverso l'analisi delle adr (adverse drug reaction), nell'ambito della nostra AOU. **Materiali-metodi/Timeline:** È stato esaminato il periodo dal 1 novembre 2018 al 31 maggio 2019, prendendo in considerazione le adr relative alle molecole delle classi ATC L04A ed L01X, utilizzando la piattaforma Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). **Risultati/Follow up e Risultati:** Nel periodo considerato, sono giunte in RNF 14 segnalazioni di adr relative alle molecole della classe ATC L04A utilizzate in reumatologia, di cui 6 relative ad Adalimumab, 1 ad Infliximab, 2 ad Etanercept, 2 ad Abatacept, 1 a Sarilumab e 2 a Baricitinib. Nove di queste segnalazioni sono state classificate come -farmaco inefficace-, e hanno riguardato un biologico, sia originator che biosimilare. In tutti i casi di inefficacia è stato effettuato lo switch di terapia con un farmaco biologico diverso, ed in un solo caso con Baricitinib. Di queste 14 reazioni, solo 1 era grave. Le reazioni relative a trattamenti mirati oncologici della classe L01X giunte in RNF sono state 28. Le molecole coinvolte sono state Afatinib, Cetuximab, Nivolumab, Bevacizumab, Trastuzumab, Rituximab, Carfilzomib, Trastuzumab emtansine, Everolimus, Ribociclib, Aflibercept, e Daratumumab. Di queste 28 reazioni, 10 erano gravi, e avevano provocato tossicità ematologica oppure reazioni correlate all'infusione. Le reazioni, relative a entrambe le classi ATC analizzate, hanno determinato, secondo la classificazione System Organ Class, una prevalenza di patologie generali e relative alla sede di somministrazione (frequenza del 23%), patologie del sistema emolinfopoietico (frequenza del 20%), patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (frequenza del 14%) e patologie gastrointestinali (frequenza del 13%). **Discussione e Conclusioni:** L'analisi effettuata ha evidenziato che le reazioni gravi prevalgono nel gruppo ATC L01X relativo ai trattamenti oncologici, mentre nella classe L04A si sono verificati più frequentemente casi di inefficacia che hanno reso necessario un cambio di terapia. **Bibliografia:** Costello R, David T, Jani M. Impact of Adverse Events Associated With Medications in the Treatment and Prevention of Rheumatoid Arthritis. Clin Ther 2019.

P552.

FARMACOVIGILANZA DI GENERE: ESPERIENZA IN UNA AOU CAMPANA

F. DE CICCO¹, M. DEL PIZZO¹, M.G. ELBERTI², M. ALFIERI², S. MORABITO², L. GRISI², G.M. LOMBARDI²

¹ UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO, DIPARTIMENTO DI FARMACIA, SALERNO

² AOU SAN GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA, UOC FARMACIA, SALERNO

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Al giorno d'oggi, si sta sempre più facendo largo la medicina di genere, e cioè una medicina più personalizzata, che tiene conto delle differenze biologiche che caratterizzano l'uomo e la donna, nell'ottica di una sempre maggiore appropriatezza prescrittiva. Dato che dunque il comportamento dei farmaci è diverso nei due generi sia negli aspetti farmacocinetici che in quelli farmacodinamici, è chiaro anche che il tipo di eventi avversi (ADR-adverse drug reaction), che possono verificarsi a seguito dell'assunzione di un prodotto, possono essere diversi sia come tipologia che in gravità e

in frequenza. Scopo del lavoro è stato analizzare, in un periodo di sei mesi, le segnalazioni spontanee in relazione al genere. **Materiali -metodi/Timeline:** È stato esaminato il periodo dal 1 Novembre 2018 al 30 Aprile 2019, analizzando le reazioni avverse inserite in Rete Nazionale Farmacovigilanza relative alla nostra AOU. **Risultati/Follow up e Risultati:** Nel periodo considerato sono state inserite un totale di 195 segnalazioni di reazioni avverse, di cui 107 riguardanti il genere femminile e 88 quello maschile. In linea di massima, la fascia d'età più colpita è quella che va dai 18 ai 64 anni (105 adr) mentre sono state registrate 85 adr per la fascia d'età che va oltre i 65 anni. Per quanto riguarda la gravità, le reazioni gravi in proporzione sono maggiori negli uomini (43% negli uomini vs 40% nelle donne). È stata poi effettuata un'analisi in base all'organo o sistema maggiormente coinvolto in una reazione avversa (SOC-System Organ Class). Le ADR hanno determinato prevalentemente disordini ematologici con una frequenza totale del 26% di cui il 53% relative a donne, seguiti da problematiche a cute e tessuto sottocutaneo (frequenza totale 19%) relative a donne nel 49% dei casi. Le patologie generali o relative alla sede di somministrazione (frequenza totale 15%) hanno colpito meno donne (47%). Altre patologie, che hanno prevalentemente interessato il genere femminile, sono state quelle epatobiliari (86% donne), e quelle gastrointestinali (64% donne). **Discussione e Conclusioni:** L'analisi effettuata ha confermato che le differenze biologiche di genere determinano una variabilità nella risposta ai farmaci che si traduce anche in un diverso profilo di sicurezza. Una farmacovigilanza più orientata al genere può essere un valido strumento per la personalizzazione della terapia, potendo conoscere informazioni specifiche per uomo e per donna che possono orientare più correttamente la prescrizione medica. **Bibliografia:** Cargioli L, Sarteschi A. Farmacovigilanza di genere: un'analisi delle segnalazioni spontanee nella provincia de La Spezia. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2018;59-67.

P553.

FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA: MONITORAGGIO DELLE TERAPIE E SEGNALAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE

L. CAVALLO¹, C. Migliazzi¹, S. Bertoli¹, G. Pollio¹, C. Borsino², M. Minischetti², C. D'Angelo²

¹ Università degli studi di Milano, Milano

² ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: La fibrosi polmonare idiopatica (FPI) è una malattia rara caratterizzata da formazione di tessuto cicatriziale nei polmoni. Si stima che la prevalenza sia più elevata nei maschi (20/100.000), rispetto alle femmine (13/100.000). L'età media di esordio è 66 anni. Oggigiorno le molecole utilizzate per il trattamento sono nintedanib e pirfenidone, con attività antifibrotica ed antiinfiammatoria, in grado di rallentare la progressione della malattia. Tali medicinali sono sottoposti a monitoraggio addizionale, è, quindi, dovere di ogni sanitario segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa (ADR) per conoscerne meglio i profili di efficacia e sicurezza. **Materiali-metodi/Timeline:** Le sospette ADR riferite dai pazienti e segnalate in rete nazionale di farmacovigilanza (RNFV), sono archiviate in file Foglio elettronico. Si è voluto analizzare le ADR segnalate nell'anno 2018 di pirfenidone e nintedanib. **Risultati/Follow up e Risultati:** Nel corso del 2018 si rilevano 11 ADR per ciascuna molecola in studio. Considerando che il numero di pazienti a carico in terapia con pirfenidone è pari a 19 e con nintedanib è di 25, la numerosità di ADR segnalate è rilevante. Le segnalazioni di ADR a pirfenidone sono: 5 (45,4%) a livello della cute, si evidenziano dermatiti, eritemi e fotosensibilità; 3 per disturbi gastrointestinali (27,2%), quali diarrea, nausea, disgeusia ed inappetenza; 2 a livello del sistema nervoso (18,2%), con rilevazione di sonnolenza profonda e confusione ed in 1 segnalazione (9%) si rileva un aumento dei livelli di aspartato aminotransferasi, con quindi probabile incipit di alterazione epatica. Le segnalazioni di nintedanib sono: 7 (63,6%) a carico del sistema gastrointestinale, di cui 4 dovute a diarrea, le altre ad astenia e nausea; 4 (36,4%) sono correlate ad epatiti tossiche, di cui 1 segnalata come grave. A 12 pazienti (54,5%), i pneumologi hanno ridotto la dose giornaliera, in 2 casi (9%) si è cambiata la terapia, da pirfenidone a nintedanib, nei casi rimanenti si è sospesa temporaneamente la cura (36,4%). **Discussione e Conclusioni:** Pochi anni fa la FPI era curata con farmaci cortisonici, in alcuni casi associati ad azatioprina o a ciclofosfamide. Negli ultimi 10 anni, si sono sviluppati medicinali che consentono un'aspettativa

di vita migliore. Ciononostante è fondamentale svolgere un monitoraggio continuo di tali farmaci per garantire ai pazienti cure quanto più efficaci e sicure. Il farmacista ricopre un ruolo centrale in tale attività, attraverso la dispensazione diretta di medicinali ed il confronto con i pazienti per svolgere insieme ai clinici il monitoraggio delle terapie in corso e, soprattutto, la segnalazione di ADR in RNFV.

P554.

REAZIONI AVVERSE NELLA TERAPIA CON DIRECTLY ACTING ANTIVIRALS-DAA

F. BOSCA¹, S. Consenti¹, D. Mazza¹, G. Mangoni¹,

T. Angelini Zucchetti¹, F. Ruggiero¹, A. Luoni¹, M. Medaglia¹

¹ ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Gli agenti antivirali ad azione diretta (Daa) hanno rivoluzionato il trattamento dell'epatite C. Al 21 gennaio 2019 erano stati trattati 167.319 pazienti con i farmaci eradicanti l'infezione da HCV, appena un terzo del totale dei pazienti con diagnosi nota da trattare. L'obiettivo dell'Oms è quello di raggiungere entro il 2030 una riduzione globale della mortalità correlata alle epatiti del 65% ed una riduzione del 90% di nuove infezioni.^{1,2} Il focus del nostro lavoro è stato fotografare il quadro tossicologico legato alle terapie in oggetto attraverso la raccolta delle reazioni avverse nei pazienti in terapia con DAA. **Materiali-metodi/Timeline:** Le ADR sono state raccolte all'atto della consegna della seconda confezione del farmaco tramite colloquio con il paziente. Il periodo selezionato: dal 18/03/2019 al 25/06/2019. **Risultati/Follow up e Risultati:** In questo periodo sono stati visti 110 pazienti di cui 48% donne e 52% uomini con età media di 66 anni. I pazienti che hanno portato eventi avversi agli antivirali ad azione diretta sono in totale 19 (17%), 47% sono donne e 53% sono uomini, con età media di 60 anni. Il 50% dei pazienti trattati con Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir riferisce effetti indesiderati molto comuni: affaticamento e mal di testa. Il 24% dei pazienti trattati con la combinazione dei farmaci Glecaprevir/Pibrentasvir hanno riferito affaticamento nel 75% delle reazioni avverse segnalate, seguito da astenia. Il 11% dei pazienti in trattamento con Elbasvir/Grazoprevir riferisce il mal di testa come evento indesiderato durante il trattamento. Solo l'8% dei pazienti in trattamento con Sofosbuvir/Velpatasvir segnala eventi indesiderati. **Discussione e Conclusioni:** Dall'analisi dei risultati ottenuti emerge che la metà dei pazienti trattati con Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (formulazione utilizzata solo per i ritrattamenti) segnalano eventi avversi molto comuni. L'affaticamento è l'effetto collaterale più frequente seguito da mal di testa e astenia. Considerando invece le combinazioni di farmaci prescritti per i pazienti naive, la combinazione Glecaprevir/Pibrentasvir si è mostrata essere quella con più ADR segnalate. Generalmente, le reazioni avverse sono non gravi con risoluzione completa durante il primo mese di trattamento. **Bibliografia:** 1. Holmes JA, et al. Direct-acting antiviral treatment for hepatitis C. *Lancet* 2019;393(10179):1392-4. 2. EpaC Associazione Onlus.

P555.

LE SEGNALAZIONI DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A FARMACI/VACCINI PRESSO UN PRONTO SOCCORSO (PS) PEDIATRICO

A.C. BONAGURA¹, G. MALINCONICO², G. MARGIOTTA¹

¹ UOC Farmacia - AORN Santobono-Pausilipon, Napoli

² Centro Regionale di Farmacovigilanza e farmacoepidemiologia della Regione Campania, Napoli

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Molti eventi avversi correlati all'uso di farmaci (Adverse Drug Reactions, ADRs) non vengono identificati fino a quando il paziente non li segnala ad un medico. Spesso il primo punto di contatto per tali segnalazioni è rappresentato dal PS ospedaliero [1]. Il perenne stato di emergenza e l'intensa attività del PS fanno sì che queste ADRs non vengano segnalate. Obiettivo di questo lavoro è incrementare la rilevazione delle ADRs creando una sinergia tra PS e Servizio di Farmacovigilanza (FV) in un ospedale pediatrico. **Materiali-metodi/Timeline:** Nel periodo 01/01/2019-30/06/2019, è stato estratto settimanalmente dal database del PS un file Foglio elettronico contenente per tutti gli accessi: numero verbale di accettazione, dati paziente, diagnosi di accesso, diagnosi di dimissione, note e prescrizioni. Dal file sono stati individuati gli accessi dovuti ad ADRs e sono stati analizzati i verbali di

accettazione. Le ADRs, inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), sono state stratificate per gravità/ sesso/ età, ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) dei farmaci imputati e SOC (System Organ Classification). **Risultati/Follow up e Risultati:** Sono staterilevate e segnalate 244 ADRs (24 gravi e 220 non gravi) su 51.793 accessi vs 0 su 50.843 del primo semestre 2018. I pazienti interessati (M 55,74% - F 44,26%) sono stratificati nelle seguenti fasce d'età: < di 1 anno (18%), 1-4 anni (55%), 5-9 anni (15%) e 10-14 anni (12%). I farmaci coinvolti appartengono alle classi ATC: J (82,23%), N (7,32%), H (3,83%), A (2,44%), R (2,44%), D (0,70%), C (0,70%) ed M (0,35%). Le ADRs sono dovute soprattutto ai vaccini (56,10%) rispetto ai farmaci (43,90%). Le patologie emerse rientrano principalmente nella SOC Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione (34,82%), seguite da Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (23,32%) e Patologie gastrointestinali (19,81%). Tuttavia, molte ADRs dovute a farmaci/vaccini, rilevate nel periodo in esame, non sono state segnalate per mancanza di informazioni necessarie alla segnalazione (nome del farmaco/ vaccino, data di somministrazione, ecc). **Discussione e Conclusioni:** L'interazione tra medici/infermieri e Servizio di FV ha permesso di promuovere una maggiore attenzione per le sospette ADRs con conseguente incremento del numero delle segnalazioni. Ciò nonostante, a causa della carenza di informazioni riscontrata, il numero di segnalazioni effettuate è inferiore rispetto agli accessi al PS dovuti ai farmaci/ vaccini. Risulta, quindi, necessario un lavoro costante di sensibilizzazione del personale sanitario per minimizzare tali problematiche. **Bibliografia:** [1] De Rosa E, et al. Pronto soccorso e segnalazione spontanea. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2013;2(5):32-47.

P556.

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI INEFFICACIA A FARMACI BIOSIMILARI PRESSO UN'AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA TOSCANA

C. ADDIS¹, M.F. Cabiddu¹, A. Ipponi¹, C. Zappa¹, M. Cecchi¹

¹ Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: L'introduzione dei biosimilari nella pratica clinica ha reso più accessibili i trattamenti di diverse malattie, assicurando la stessa efficacia, sicurezza e qualità dei farmaci originator di riferimento. Il concetto di intercambiabilità riportato nel Position Paper di Aifa sottolinea che il rapporto rischio-beneficio dei biosimilari è il medesimo di quello degli originator e per entrambi è fondamentale il monitoraggio delle reazioni avverse (ADR). Obiettivo di tale analisi è evidenziare la casistica delle segnalazioni di ADR ad alcuni biologici (originator e biosimilari) registrate nel 2018 presso la nostra AOU ponendo particolare attenzione all'esito "inefficacia del farmaco".

Materiali-metodi/Timeline: Tramite i registri informatici aziendali è stato possibile ricavare il numero di pazienti in trattamento con originator e biosimilari di infliximab, rituximab, adalimumab, etanercept presso la nostra AOU nel 2018. Successivamente sono state prese in considerazione le segnalazioni di ADR per questi farmaci inserite dal nostro servizio di farmacovigilanza nella Rete Nazionale Farmacovigilanza (RNF) nel periodo Gennaio-Dicembre 2018. È stata poi valutata la percentuale di segnalazioni per numero di pazienti in trattamento e il numero di segnalazioni riportanti "inefficacia del farmaco". **Risultati/Follow up e Risultati:** I pazienti in trattamento con i biologici sopracitati nel 2018 sono stati 1778: 332 trattati con infliximab; 716 con rituximab; 420 con adalimumab; 310 con etanercept. Sono state segnalate 7 ADR da infliximab, 22 da rituximab, 2 da adalimumab, 11 da etanercept. La percentuale di pazienti coinvolti nelle ADR è stata rispettivamente per le varie molecole il: 2,1%, 3%, 0,5% e 3,5%. Emerge che le ADR riportate dai biosimilari hanno principalmente interessato manifestazioni già note in letteratura per gli originator (astenia, febbre, eritema, eruzione cutanea, prurito). L'inefficacia del farmaco è stata segnalata unicamente per l'etanercept biosimilare (3 ADR su 11). Da una ricerca condotta sulla RNF emerge che nel corso del 2018 in Italia l'inefficacia è stata registrata per i farmaci considerati con una percentuale variabile dall'1 al 43%, con scarsa differenza tra originator e biosimilari. Nel caso dell'etanercept biosimilare, le segnalazioni di inefficacia si presentano presso la nostra AOU in maniera analoga a quelle registrate livello nazionale. **Discussione e Conclusioni:** Questi dati confermano l'importanza del servizio di

farmacovigilanza nel monitoraggio del profilo di sicurezza dei farmaci biologici, sia originator che biosimilari. Solo una corretta valutazione del rapporto rischio-beneficio permette di migliorare l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci biologici. I biosimilari rappresentano un'importante opportunità per il sistema sanitario per garantire la salute dei pazienti recuperando risorse economiche destinabili ad altre necessità terapeutiche innovative.

P557.

ANALISI DEI DATI RICAVATI DAL PROGETTO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA "MEREAFAPS" NEL BIENNIO 2017-2018

R. ABBIATE¹, I. ROGNONI¹, A. PISTERNA¹

¹ A.O.U. Maggiore della Carità, Novara

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso:

Nell'aprile del 2019 sono stati presentati ai Monitor Regionali ed ai loro Responsabili i dati rilevati ed elaborati dal Progetto "Mereafaps" di farmacovigilanza (FV) in Pronto Soccorso, relativi al biennio 2017-2018; il progetto prossimamente sarà sostituito da uno nuovo. L'abstract si propone di presentare i dati raccolti nel corso del biennio nella nostra Azienda Ospedaliero-Universitaria (AOU).

Materiali-metodi/Timeline: Per ogni ADR inserita nell'applicativo "Mereafaps", successivamente riportata in Rete Nazionale di FV sono stati tabulati: anno di segnalazione, iniziali paziente, età, sesso, gravità della ADR, principale reazione avversa riscontrata, farmaco sospetto e classe farmaceutica, numero di farmaci concomitanti.

Risultati/Follow up e Risultati: Sono state registrate 335 segnalazioni nel biennio 2017-18, provenienti da clinici afferenti al Pronto Soccorso della nostra AOU, il 41% delle quali segnalate come gravi. La classe farmaceutica oggetto del maggior numero è quella degli antibiotici con 53 segnalazioni, seguita dai TAO con 41, dai FANS con 39, dagli antiaggreganti con 37, dai NAO con 30, dagli antiipertensivi con 23 e dagli antidiabetici con 19 segnalazioni. Le reazioni più segnalate: sanguinamenti per il 38%, eruzioni cutanee generalizzate associate a prurito per il 14%, malessere generalizzato per 10%, orticaria per 7% e ipoglicemia per 5%. In accordo con i dati regionali, i farmaci con ATC B01A (antitrombotici) sono i maggiori responsabili dei sanguinamenti: warfarin (34 segnalazioni), acido acetilsalicilico (29), apixaban (13), rivaroxaban e dabigatran etexilato (rispettivamente con 9 e 8). **Discussione e Conclusioni:** Nel corso degli anni la collaborazione con i clinici ha consentito all'AOU di incrementare il numero di segnalazioni, derivanti da farmacovigilanza attiva e progetto Mereafaps, che sono passate da n = 99 (anno 2016) a n = 240 (anno 2017) sottolineando una collaborazione strategica mirata a sicurezza per il paziente ed appropriatezza d'uso del farmaco. La presenza costante di un farmacista che si interfaccia quotidianamente con i medici del Pronto Soccorso ha consentito il posizionamento di AOU al 2° posto nel ranking regionale del solo progetto Mereafaps per il biennio 2017-2018. Inoltre si evidenzia che i dati ottenuti risultano essere coerenti, per principi attivi sospetti (forte impatto dell'ATC B01A) e per tipologia di reazioni avverse, a quanto descritto nel report finale del progetto Mereafaps.

P558.

NUSINERSEN: L'UNICO TRATTAMENTO PER LA ATROFIA MUSCOLARE SPINALE. VALUTAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE SEGNALATE DALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO AD OGGI

G. ROTONDO¹, G. Grimaldi¹, A.S. Lonigro¹, R. Lupoli¹, S.N. Cox¹, G. Redavid¹, S. Saponaro¹, D. Ancona², P. Stella³

¹ Centro Regionale di Farmacovigilanza Puglia, Bari-Trani

² Dipartimento Farmaceutico ASL BT, Trani

³ Servizio Politiche del Farmaco Regione Puglia, Bari

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso:

L'Atrofia Muscolare Spinale (SMA) è una malattia rara (prevalenza di 1-9/100 000) causata dalla degenerazione dei motoneuroni. La diagnosi è confermata geneticamente. Nusinersen, farmaco orfano, è la prima terapia approvata per il trattamento della SMA 5q. È somministrato in 4 dosi nel corso di 63 giorni, poi ogni 4 settimane; si infonde, previa anestesia, per via intratecale mediante puntura lombare. L'AIFA, il 31/07/2018, con nota informativa importante concordata con EMA, riporta casi di idrocefalo comunicante non correlato a meningite o emorragia. L'azienda produttrice ha aggiornato gli stampati. Obiettivo del lavoro è stato quello di mettere in luce tutte le ADR segnalate e quelle presenti in

letteratura. **Materiali-metodi/Timeline:** È stata condotta una revisione sistematica della letteratura relativamente ai dati di sicurezza. Dal Sistema RAM (Report Reazioni Avverse dei Medicinali) sono state estrapolate tutte le segnalazioni inserite fino al 31/03/2019. **Risultati/Follow up e Risultati:** Sono state segnalate 64 ADR: 25 gravi e 39 non gravi. Il 22.4% delle ADR totali appartengono alla Classificazione Sistemica Organica (SOC) "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" e di queste il Preferred Term (PT) più segnalato è "Farmaco Inefficace" (61%). Il 18.9% delle ADR totali riguardano la SOC "Patologie del sistema nervoso" e i PT più rappresentativi sono "Cefalea" (52%) e "Idrocefalo" (6%) quest'ultimo oggetto della nota AIFA. La letteratura riporta mal di testa, mal di schiena, sindrome post puntura lombare, tutte riportate in RCP, e infezioni del tratto respiratorio e costipazione (non in RCP). In Puglia, è stata inserita una sola segnalazione con ADR non nota "vasodilatazione periferica e della cute", evento risoltosi nella stessa giornata e giudicato non grave. La valutazione del nesso di causalità tra farmaco e ADR ha confermato la possibilità che esso si possa verificare. **Discussione e Conclusioni:** Su un totale di 64 ADR sono stati osservati solo 2 casi di "Idrocefalo". L'incidenza e la severità delle ADR occorse dopo puntura lombare sono in linea con quelle previste dalla procedura sia secondo l'RCP e sia secondo i dati di letteratura. Considerando la severità e la rarità della malattia è auspicabile evidenziare tutte le ADR emerse dalla pratica clinica, soprattutto perché il paziente è preso in carico da un team multidisciplinare. **Bibliografia:** Claborn MK, et al. Nusinersen: A Treatment for Spinal Muscular Atrophy. Ann Pharmacother 2019;53(1):61-9. Sansone VA, et al. Italian EAP working group. Neurol Sci 2019;40(2):327-32. Epub 2018 Nov 15.

P559.

CASE-REPORT: TENDINOPATIA DA FLUOROCHINOLONI

A. SGARANGELLA¹, G. MINGOLLA¹, B. PEZZUTO¹, M. PASTORE¹, P. DIGIORGIO¹

¹ AREA FARMACEUTICA TERRITORIALE-ASL BR, BRINDISI

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: I fluorochinoloni, antibiotici approvati nell'Unione Europea per il trattamento di numerose infezioni batteriche, sono oggetto di una recente nota informativa AIFA [1] sul rischio di effetti indesiderati invalidanti, di lunga durata e potenzialmente permanenti a carico di sistema muscolo-scheletrico e sistema nervoso. Si riporta il caso clinico di una donna di 43 anni di origine caucasica che non fa uso di droghe, non fuma, non beve e non è affetta da patologie. In seguito all'assunzione di ciprofloxacina per il trattamento di tosse persistente manifesta dolori tendinei diffusi in tutto il corpo, affaticamento, debolezza muscolare, disturbi della deambulazione. La sintomatologia è invalidante e influenza negativamente la qualità di vita della paziente. **Materiali-metodi/ Timeline:** In data 01/02/2019, la paziente inizia la terapia con ciprofloxacina 500mg 2volte/die per 10 giorni. Il 07/02/2019 manifesta dolori tendinei a polsi, braccia e piedi. Sospende l'assunzione del fluoroquinolone. L'08/04/2019 i dolori tendinei persistono. La paziente esegue un'elettromiografia, in cui non si evidenzia condizione patologica ed in seguito a consulenza neurologica inizia ad assumere integratori a base di Acido alfaipoico e vitamine per un mese senza alcun beneficio. **Risultati/Follow up e Risultati:** Primo follow-up, 17/05/2019, dopo 3 mesi dalla sospensione della terapia - la paziente continua ad avere dolori tendinei ad entrambi i tendini calcaneali e alle giunture di braccia, polsi e dita. Secondo follow-up, 17/06/2019 - quadro clinico invariato, inoltre si evidenzia flogosi al tendine calcaneale (ecografia muscolo tendinea eseguita il 07/06/2019), elevato stress ossidativo (test d-rooms) e valori elevati al test Vitamina B6. **Discussione e Conclusioni:** Uno dei principali problemi correlati all'assunzione dei fluorochinoloni è la tendinopatia con rottura del tendine di Achille, evento avverso correlato a meccanismi di stress ossidativo e tossicità mitocondriale [2-3]. La reazione avversa descritta è rara e saranno necessari ulteriori follow-up ma questo caso clinico sottolinea l'importanza della cautela nell'uso di antibiotici Fluoroquinolonici e Chinolonici. Prima della prescrizione è importante un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi in ogni singolo caso vista la gravità di tali reazioni in soggetti fino ad allora sani. **Bibliografia:** 1. Nota informativa AIFA www.agenziafarmaco.gov.it/content/farmacovigilanza. 2. Leone R, et al. Adverse drug reactions related to the use of fluoroquinolone antimicrobials: an analysis of spontaneous reports and

fluoroquinolone consumption data from three Italian regions. Drug Saf 2003;26(2):109-20. 3. Ball P. Adverse reactions and interactions of fluoroquinolones. Clin Invest Med 1989;12:28-34.

P560.

AGEUSIA DA DIMETILFUMARATO:

ADR O PROGRESSIONE DELLA MALATTIA?

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI ITALIANE,

EUROPEE ED AMERICANE (FDA)

S. FIA¹, M. CAVALLO², G. MERLINO¹, A. BRAMARDI¹

¹ ASL CN1, Cuneo

² UNIVERSITÀ DEGLI STUDI, FACOLTÀ DI FARMACIA, Torino

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso:

L'ageusia è la perdita totale del gusto che può essere causata da infezioni, traumi, malattie (anosmia), danni neurologici (sclerosi multipla) ma anche dall'assunzione di farmaci. Quest'ultima è un'evenienza piuttosto comune con incidenza stimata tra il 2 e il 5% (1), e riguarda generalmente ACE-inibitori, antibiotici betalattamici, biguanidi, clorexidina, oppioidi e inibitori delle proteasi. Nel 2018 nella nostra azienda è stato segnalato un caso di ageusia in una paziente affetta da sclerosi multipla (SM), in terapia con dimetilfumarato. Scopo di questo lavoro è stato valutare se si tratti di un effetto collaterale non comune del farmaco, analizzando le segnalazioni a livello nazionale, europeo ed americano o se la sintomatologia possa essere legata alla progressione della patologia (lesioni a livello del SNC). **Materiali-metodi/Timeline:** I dati sono stati ricavati dalla rete nazionale di farmacovigilanza RNF (2001-2018), dalla banca dati europea eudravigilance e dalla adverse event reporting system (FAERS) dell'FDA (2013-2018), cercando come SOC term "ageusia-partologie del sistema nervoso". **Risultati/Follow up e Risultati:** Dall'analisi delle banche dati AIFA/EMA ed americana (FDA) è emerso che fino ad oggi sono stati segnalati 62 casi di ageusia da dimetilfumarato: 7 casi a livello europeo e 55 all'FDA. L'87% di queste ADR è stato segnalato da cittadini e solo 8 da operatori sanitari. Per quanto riguarda l'età il 58% dei pazienti ha un'età compresa tra i 18-64 anni, il 6% più di 65 anni (nel 36% dei casi non è stata specificata l'età). Il 72% delle ADR ha coinvolto il sesso femminile. Il nostro caso risulta essere l'unico inserito in RNF ed ha riguardato una donna di 54 anni in terapia da circa tre mesi con dimetilfumarato 240 mgx2. L'ADR è stata classificata come non grave e il paziente al momento della segnalazione risultava essere non ancora guarito. Il farmaco non è stato sospeso poiché il rapporto rischio/beneficio era ancora favorevole. **Discussione e Conclusioni:** Le alterazioni del gusto sono un evento avverso comune di molti farmaci, che può avere ripercussioni anche importanti sulla qualità di vita. Dal 2013 al 2019 sono stati segnalati 62 casi di ageusia da dimetilfumarato alle autorità competenti. Le informazioni relative al nostro caso ci hanno permesso di calcolare il nesso di causalità secondo l'algoritmo di Jones, che è risultato essere possibile. La mancata comprensione dell'esatto meccanismo d'azione del farmaco, associata alla sintomatologia non comune dell'ageusia legata alla progressione della SM, rende l'analisi della relazione causa-effetto molto complessa, perciò saranno necessari altri approfondimenti per capire realmente la relazione causa/effetto. **Bibliografia:** www.farmacovigilanza.eu - Focus: Alterazioni del gusto e dell'olfatto indotte da farmaci. Marco Tuccori Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Centro Regionale Toscano di Farmacovigilanza. Faers. Rnf. Eudravigilance.

P561.

IL PUNTO DI VISTA DEL PAZIENTE NELLA SAFETY ONCOLOGICA: RILEVAZIONE DI REAZIONI AVVERSE (ADR)

PRESSO UN'AUSL DELL'EMILIA ROMAGNA

M. FACCIOLI¹, L. ARTINI¹, F. SCARAMELLA¹, S. SCARAMAGLI¹,

V. VALASTRO¹, E. SANGIORGI¹, B. MANTOVANI¹,

P. ZUCCHERI¹, D. SAVINI¹

¹ Dipartimento farmaceutico - AUSL, Bologna

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso:

L'osservazione attiva della tossicità dei farmaci oncologici fornisce informazioni che migliorano la conoscenza del profilo rischio-beneficio poiché generalmente l'AIC viene rilasciata dopo brevi periodi di sperimentazione, sulla base di studi clinici eseguiti su una casistica limitata; inoltre, permane una quota importante di sottosegnalazione in oncologia. Per contribuire al miglioramento della sicurezza delle terapie oncologiche, in recepimento della Raccomandazione ministeriale N.14, nel 2018 il

Dipartimento Farmaceutico ha aderito al progetto regionale di farmacovigilanza attiva "POEM", finalizzato alla rilevazione di ADR eventi avversi in ambito oncoematologico. **Materiali-metodi/Timeline:** Il progetto ha visto il farmacista come professionista in grado di fornire indicazioni sulla corretta assunzione e informazioni sulle reazioni avverse, con l'intento di coniugare i principi della clinical pharmacy e della pharmaceutical care. È stato realizzato un questionario somministrato dal monitor-farmacista ai pazienti oncologici nell'ambito dell'attività di Erogazione Diretta Farmaci dell'ospedale al fine di rilevare se i pazienti avessero consapevolezza dei trattamenti effettuati, se fossero aderenti alle terapie e se avessero manifestato ADR durante i trattamenti. Le ADR registrate sono state inserite sulla piattaforma Vigifarmaco. Inoltre, è stato realizzato un percorso di sensibilizzazione per i professionisti dell'area oncologica al fine di migliorare la gestione interprofessionale del farmaco antitumorale, di stimolare la segnalazione di eventi avversi e di prevenire, ove possibile, il verificarsi di reazioni avverse. **Risultati/Follow up e Risultati:** Dall'avvio del progetto, nel 2018 sono state segnalate 197 ADR, rispetto alle 59 del 2017, con un incremento del +334%. Delle 197 ADR del 2018, 49 (24,8%) sono gravi. Molte delle reazioni segnalate sono pervenute da farmacisti ospedalieri (74,6%) e in misura minore dai clinici (24,8%) e in un solo caso da paziente. Le reazioni relative ai farmaci a monitoraggio addizionale sono state 17 (8,6%). Numerose le reazioni da inibitori dell'aromatasi (35,5%). Il progetto ha inoltre rilevato alcune reazioni non note in scheda tecnica, obiettivo primario della farmacovigilanza. Il progetto sarà oggetto di presentazione ai clinici al fine di migliorare la gestione interprofessionale del farmaco antitumorale, di stimolare ulteriormente la segnalazione di eventi avversi e di prevenire, ove possibile, il verificarsi di reazioni avverse. **Discussione e Conclusioni:** La progressiva attenzione alla tematica della sicurezza dei farmaci oncologici mostrata dagli operatori sanitari documenta il valore dell'attività realizzata. Consapevoli che questo è stato un primo passo verso lo sviluppo di una gestione integrata, che migliori consistentemente l'appropriatezza e riduca gli errori, il progetto è stato esteso anche all'area oncologica di un altro ospedale.

FORMAZIONE E INFORMAZIONE

P562.

ADALIMUMAB: SCENARIO IN UN'ASL PIEMONTESE DOPO L'INTRODUZIONE DEL PRIMO BIOSIMILARE SUL MERCATO

E. VIGLIONE¹, M. LECIS¹, S. STROBINO¹, G. CERAVOLO¹

¹ ASL TO3, Rivoli

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Adalimumab è un anticorpo monoclonale inibente il fattore di necrosi tumorale alfa che viene utilizzato in patologie autoimmuni. L'originator ha perso l'esclusività nel 2018, il suo primo biosimilare è entrato in commercio nello stesso anno. L'aggiudicazione in gara regionale ha permesso lo switch dall'originator, avvallato dai prescrittori, considerando la sovrapponibilità dell'efficacia e l'interscambiabilità originator/biosimilari discussi nel secondo "position paper" AIFA. La Farmacia si è attivata per una collaborazione con i prescrittori per supportarli nella scelta, organizzando incontri formativi ed inviando comunicazioni e circolari. L'obiettivo consiste nell'esaminare i pazienti in trattamento e lo switch terapeutico dall'originator al biosimilare vincitore di gara; è così possibile valutare l'effetto della collaborazione in un percorso che sempre più spesso si proporrà in futuro. **Materiali-metodi/Timeline:** Sono analizzate le dispensazioni effettuate dalla Farmacia Ospedaliera ai pazienti di un'ASL piemontese dal 10/2018, mese in cui il farmaco biosimilare è risultato aggiudicatario di gara regionale, a 06/2019. Sono state effettuate le elaborazioni delle movimentazioni di adalimumab a paziente tramite sistema informatico. I dati ottenuti sono stati elaborati con software di gestione di database e calcolo elettronico per ottenere dati di consumo facilmente fruibili. **Risultati/Follow up e Risultati:** I pazienti in trattamento dal 1/10/2018 al 30/06/2019 sono stati 256, di cui 141 maschi (55%) e 115 femmine; l'età media è di 52,5 anni, di cui il 45% tra 50 e 70 anni. Le indicazioni per cui è stato dispensato l'adalimumab sono: 100 per patologie osteo-articolari (39%), 88 per patologie dermatologiche (34%), 57 per patologie gastrointestinali (22%), 11 per malattie rare, come Sindrome di Bechet, polmonite eosinofila idiopatica, sarcoidosi polmonare

persistente (5%). 64 pazienti hanno iniziato con l'originator e, dopo l'immissione in commercio del biosimilare, lo specialista ha effettuato lo switch; 141 pazienti che sono stati presi in carico dopo l'uscita del biosimilare hanno iniziato direttamente con il biosimilare, mentre 51 pazienti hanno mantenuto l'originator. Nessun paziente dopo la somministrazione del biosimilare ha avuto problemi per cui sia stato necessario ritornare all'originator. L'80% dei pazienti oggi è in terapia con il biosimilare. **Discussione e Conclusioni:** Il 25% dei pazienti in trattamento con adalimumab ha avuto uno shift dall'originator al biosimilare vincitore di gara ed il 55% sono nuovi pazienti che hanno subito iniziato la terapia con il biosimilare. L'attività di divulgazione delle informazioni da parte del farmacista e la collaborazione tra prescrittore/farmacista è quindi stata efficace, tanto che oggi l'80% dei pazienti in cura con adalimumab, utilizza il biosimilare come indicato dalla Regione e assicurato da AIFA. **Bibliografia:** Second Position paper AIFA.

P563.

L'IMPORTANZA DELLA FORMAZIONE SULLA SENSIBILIZZAZIONE DEGLI OPERATORI SANITARI IN TEMA DI FARMACOVIGILANZA

V. SALERNO¹, F. SAULLO¹, V. BORZUMATI¹, R. VIRNO¹, M.R. MAIONE², A.E. DE FRANCESCO³, G. FERSINI⁴

¹ CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA, REGIONE CALABRIA, CATANZARO

² U.O.C. SERVIZIO FARMACEUTICA TERRITORIALE, ASP CZ, CATANZARO

³ U.O.C. FARMACIA OSPEDALIERA A.O.U. MATER DOMINI, CATANZARO

⁴ SETTORE POLITICHE DEL FARMACO E HTA, REGIONE CALABRIA, CATANZARO

Background e obiettivi/Introduzione e Descrizione caso: Tra i compiti istituzionali dei Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV) riveste un ruolo fondamentale la formazione e la sensibilizzazione degli operatori alla segnalazione spontanea di sospetta reazione avversa (ADR), nonché la divulgazione di informazioni in tema di Farmacovigilanza (FV). A tale scopo il CRFV della Regione Calabria nel 2017 ha attivato un servizio di Newsletter rivolto a tutti gli operatori sanitari che si iscrivono al sito del Centro e, nell'Ottobre dello stesso anno, ha attivato 2 corsi FAD sulla Farmacovigilanza, dedicati a tutti gli operatori sanitari operanti in Regione. Il presente lavoro ha come obiettivo valutare come la formazione e la sensibilizzazione degli operatori sanitari possa incidere sul numero di ADRs inserite sulla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). **Materiali-metodi/Timeline:** È stato rilevato il numero di operatori sanitari iscritti al servizio Newsletter ed ai corsi FAD dedicati, inoltre sono stati estrapolati e confrontati i dati relativi alle ADRs inserite in Regione nel 2017 e 2018. **Risultati/Follow up e Risultati:** I corsi FAD sono stati svolti da 245 operatori, nello specifico 111 Farmacisti, 69 Medici e 65 "altri operatori sanitari", mentre, 311 operatori si sono iscritti al servizio Newsletter disponibile sul sito del CRFV. Le Newsletter hanno carattere quindicinale e riguardano notizie ed articoli inerenti la farmacovigilanza. Per capire se e quanto queste attività abbiano inciso sulla segnalazione, sono stati estrapolati dalla RNF i dati relativi al numero di ADRs inserite in Calabria nel 2017 e 2018. Nel 2018 le ADRs sono state 1038 Vs le 644 del 2017, con un incremento del +61,1%. Le segnalazioni effettuate da medici nel 2017 sono state 230 pari al 35,7% del totale, mentre nel 2018 sono state 784, pari al 75,5% del totale, registrando un aumento del +240%, anche il numero di ADRs segnalate da farmacisti ha subito un incremento, se pur meno marcato, passando dal 20,34% (131) del 2017 al 21,3% (222) del 2018, con un aumento pari al +69,4%. **Discussione e Conclusioni:** I risultati ottenuti evidenziano come le attività di formazione e sensibilizzazione nei riguardi degli operatori sanitari in tema di farmacovigilanza, abbiano un ruolo essenziale sia nell'aumento del numero di ADRs inserite in RNF sia nell'aiutare gli operatori sanitari a riconoscere le ADRs. Infatti, dopo tali attività, il numero di segnalazioni effettuate da medici e farmacisti (figure maggiormente coinvolte) è notevolmente aumentato. È pertanto auspicabile che attività formative rivolte agli operatori sanitari, siano obiettivo fondamentale nella programmazione delle attività dei CRFV.

P564.

PROGETTO DI INFORMAZIONE E FORMAZIONE TERRITORIO-