

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale

Farmacovigilanza di Genere



Dott.ssa Anna Marra
U.O. Farmacia
Dipartimento farmaceutico Interaziendale

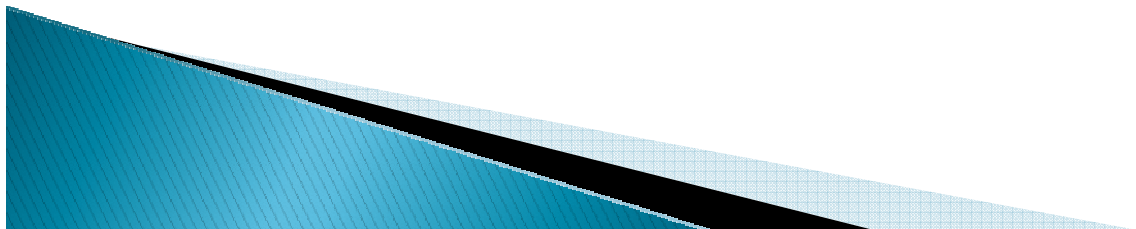
Gli ADE nelle donne

- ▶ Le donne hanno un rischio maggiore di sviluppare ADE rispetto agli uomini, il 59% dei ricoveri ospedalieri dovuto ad ADE è a carico delle donne*
- ▶ Particolare suscettibilità femminile (torsade de point)
- ▶ Politerapia
- ▶ Età
- ▶ Possibilità di sovradosaggio
- ▶ Carenza di studi clinici sulle donne
- ▶ Fluttuazioni ormonali

**Pirmohamed M ed al Adverse drug reactions as cause of admission to hospital:prospective analysis of 18820 patients BMJ 2004:329:15*

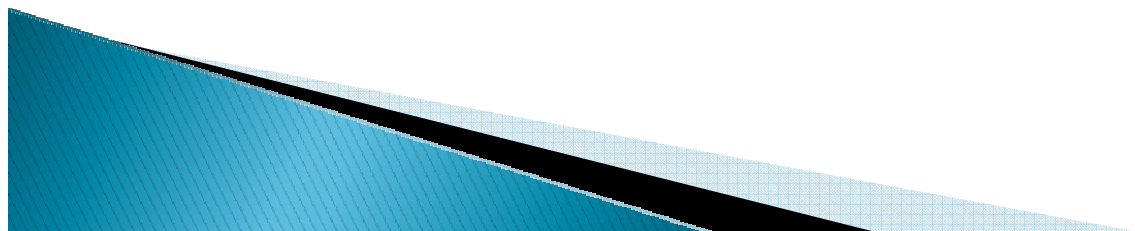
Farmacologia di genere

- ▶ Branca della **farmacologia** che evidenzia e definisce differenze di efficacia e sicurezza dei farmaci in funzione del genere, eventualmente esistenti tra uomini e donne



Quando nascono le differenze e come variano in funzione dell'età

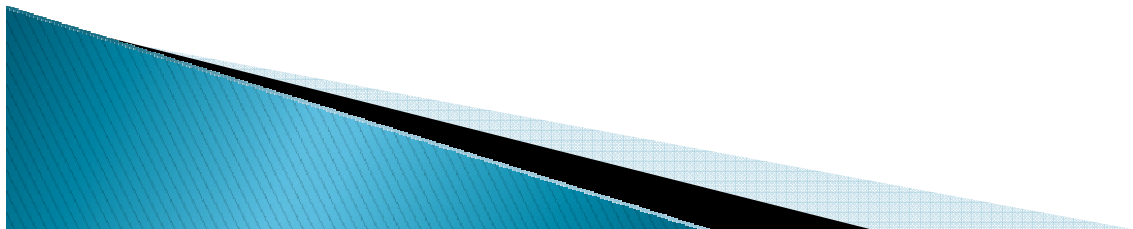
- ▶ Differenze nel tessuto adiposo sono già presenti al 3° mese di vita intrauterina
 - ➔ Farmaci che attraversano la placenta possono avere effetti diversi nel feto femmina e nel feto maschio (es. glucocorticoidi)
- ▶ Alcune differenze insorgono nell'adolescenza
 - ➔ Allungamento dopo la pubertà del tratto QT nell'elettrocardiogramma della donna, ma non nell'uomo
- ▶ Dimorfismo sessuale a livello renale
 - ➔ la perdita di funzionalità età - dipendente è più marcata negli uomini



Differenze farmacocinetiche

▶ Assorbimento e biodisponibilità

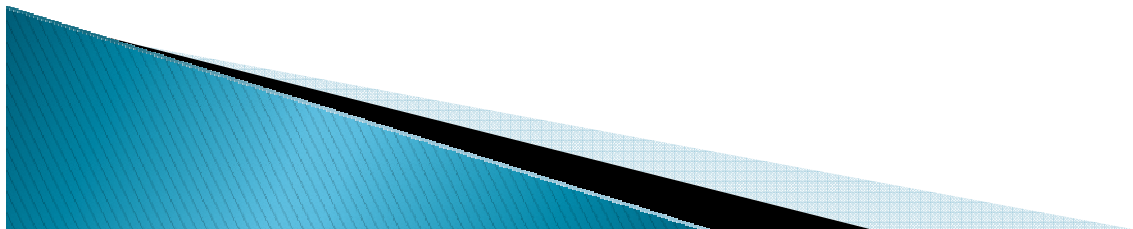
- Il **pH gastrico** e la **motilità gastro-intestinale** sono ridotti nelle donne rispetto agli uomini
 - ✓ Aumento assorbimento farmaci basici (benzodiazepine, antidepressivi)
 - ✓ Modifica dissoluzione forme farmaceutiche con dissoluzione pH dipendente
- Sistema polmonare dimorfico
 - ✓ La ciclosporina per via inalatoria è meno assorbita nelle donne rispetto agli uomini



Differenze farmacocinetiche

➤ Distribuzione

- Il corpo femminile ha una quantità superiore di massa grassa (25%), una minore quantità di massa muscolare (10%) e di acqua totale (15–20%), organi più piccoli. Questi parametri variano con l'età ed il ciclo mestruale
 - ✓ Sarebbe opportuna la normalizzazione del peso per digossina, alcuni antiaritmici, eparino, trombolitici
- Le donne hanno un volume di distribuzione minore per i farmaci idrofili e maggiore per i farmaci lipofili
 - ✓ Particolarmente rilevante per farmaci con basso indice terapeutico

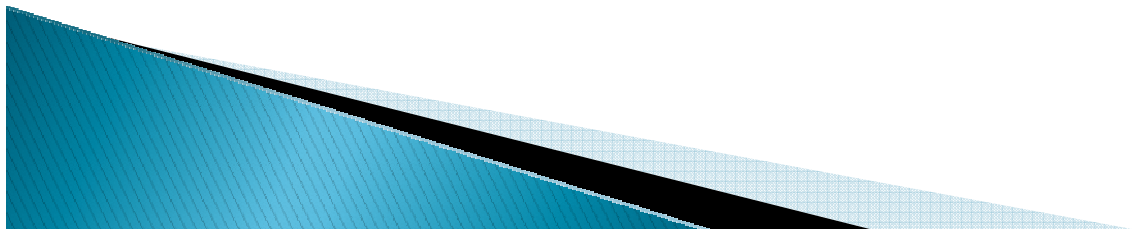


Differenze farmacocinetiche

▶ Metabolismo

- **CYP3A4** più manifesto nelle donne, è indotto dagli xenobiotici (rifampicina, fenobarbitale, corticosteroidi, estrogeni, testosterone) in modo genere-specifica
 - ✓ Molti substrati CYP3A4 hanno una maggiore clearance di circa il 15–30% nelle donne con **possibilità di interazione genere-specifici**
- **CYP2D6** più espressa nel fegato dell'uomo, maggiore clearance nell'uomo
 - ✓ I livelli ematici di flecainide sono più alti nelle donne, maggiore ADR
 - ✓ Metoprololo e propranololo livelli ematici maggiori nella donna.

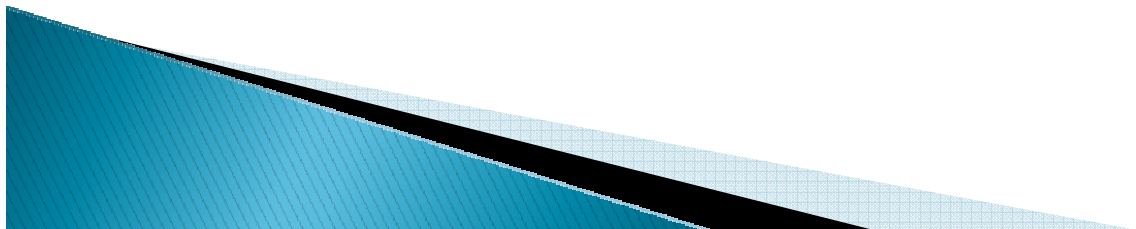
L'uso massiccio da parte delle donne di estrogeni e progestinici rende indispensabile conoscere le interazioni con gli altri farmaci



Differenze farmacocinetiche

▶ Eliminazione

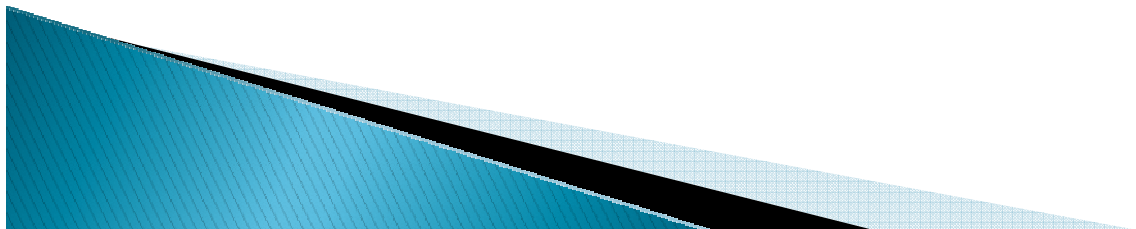
- La velocità di filtrazione glomerulare ed il flusso sanguigno renale sono più bassi nella donna giovane per diventare uguali intorno ai 70 anni



Differenze farmacodinamiche

▶ Differenze farmacodinamiche target farmacologici

- Sistema renina-angiotensina
- Sistema delle endoteline
- Sistema simpatico



IL PREGIUDIZIO DI GENERE E SOTTORAPPRESENTAZIONE NELLA SPERIMENTAZIONE

Anno	Numero Sperimentazioni Cliniche	% Fase II	% Fase III	% Fase IV	% Bioeq / Biod	% Tot.
2000	55	45,5	47,3	5,5	1,8	100,0
2001	45	42,2	55,6	2,2	0,0	100,0
2002	62	48,4	50,0	1,6	0,0	100,0
2003	57	45,6	52,6	1,8	0,0	100,0
2004	51	49,0	41,2	9,8	0,0	100,0
2005	66	50,0	42,4	6,1	1,5	100,0
2006	76	47,4	43,4	7,9	1,3	100,0
Totale	412	47,1	47,1	5,1	0,0	100,0

Nelle sperimentazioni cliniche su donne non sono presenti le sperimentazioni di fase I (dati AIFA 01/01/2000-31/12/2006)



Presidenza del
Consiglio dei
Ministri

COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA

IL PREGIUDIZIO DI GENERE E SOTTORAPPRESENTAZIONE NELLA SPERIMENTAZIONE

Area terapeutica	SC donne	%	% Italia
Oncologia	258	62,6	28,1
Ginecologia e ostetricia	73	17,7	1,7
Malattie apparato muscolo-scheletrico	33	8,0	2,7
Endocrinologia	11	2,7	5,8
Neurologia	7	1,7	8,2
Sistema genito-urinario	6	1,5	1,6
Anestesiologia	6	1,5	1,4
Immunologia e malattie infettive	5	1,2	9,4
Nefrologia/Urologia	5	1,2	3,4
Dermatologia/Chirurgia plastica	4	1,0	2,2
Cardiologia/Malattie vascolari	1	0,0	11,1
Gastroenterologia	1	0,0	7,0
Psichiatria/Psicologia	1	0,0	2,8
Farmacologia/Tossicologia	1	0,0	0,8
Totale	412	100,0	100,0

Sperimentazioni cliniche su donne per area terapeutica (dati AIFA 01/01/2000 - 31/12/2006)



Presidenza del
Consiglio dei
Ministri

COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA

IL PREGIUDIZIO DI GENERE E SOTTORAPPRESENTAZIONE NELLA SPERIMENTAZIONE

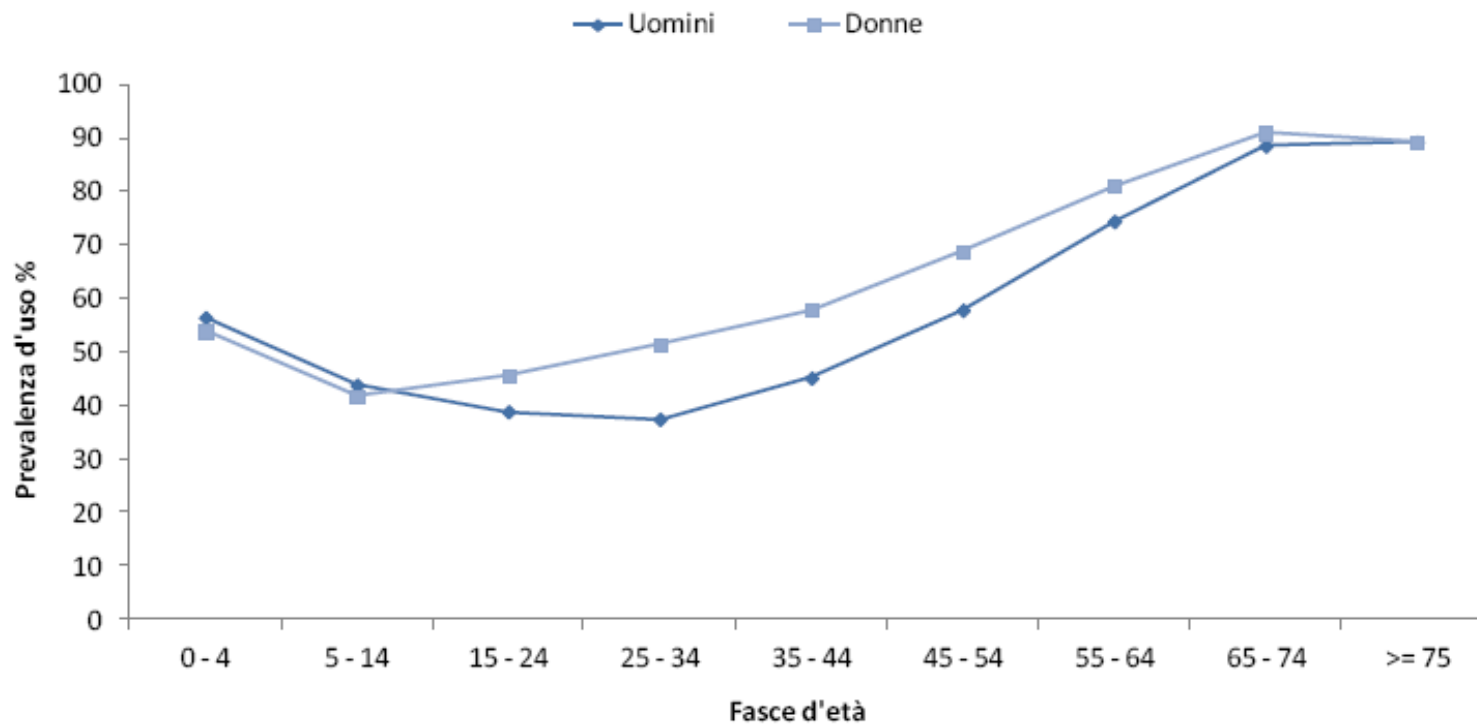
- ▶ L'inferiorità numerica delle donne nella partecipazione agli studi clinici è dovuta a :
 - ✓ ragioni sociali (difficoltà connesse al ruolo nella società)
 - ✓ ragioni ambientali esterne (maggiori utilizzatrici di rimedi naturali)
 - ✓ Ragioni economiche (la complessità ciclica delle fluttuazioni ormonali non si adatta ai modelli standard degli studi sperimentali)
 - ✓ Ragioni biologiche (il ciclo ovarico può alterare pk o pd)
 - ✓ Possibile gravidanza in età fertile



Presidenza del
Consiglio dei
Ministri

COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA

Figura 5.3.1. Andamento della prevalenza d'uso per età e sesso dei farmaci territoriali nel 2015



Age and sex distribution of suspected adverse drug reaction to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies

- ▶ **Obiettivo:** indagare sul tasso di ADR registrate età e sesso specifiche tra i general practitioner in Inghilterra
- ▶ **Metodi:** 48 studi di coorte, predisposizione di un questionario
- ▶ **Risultati:** 513608 pazienti, incidenza di ADR **negli uomini 12,9** per 10000 paz/mese di esposizione **20,6 per le donne.**

Il rischio relativo di ADR nelle donne confrontato con gli uomini era di 1,6 standardizzato per età

Age and sex distribution of suspected ADRs

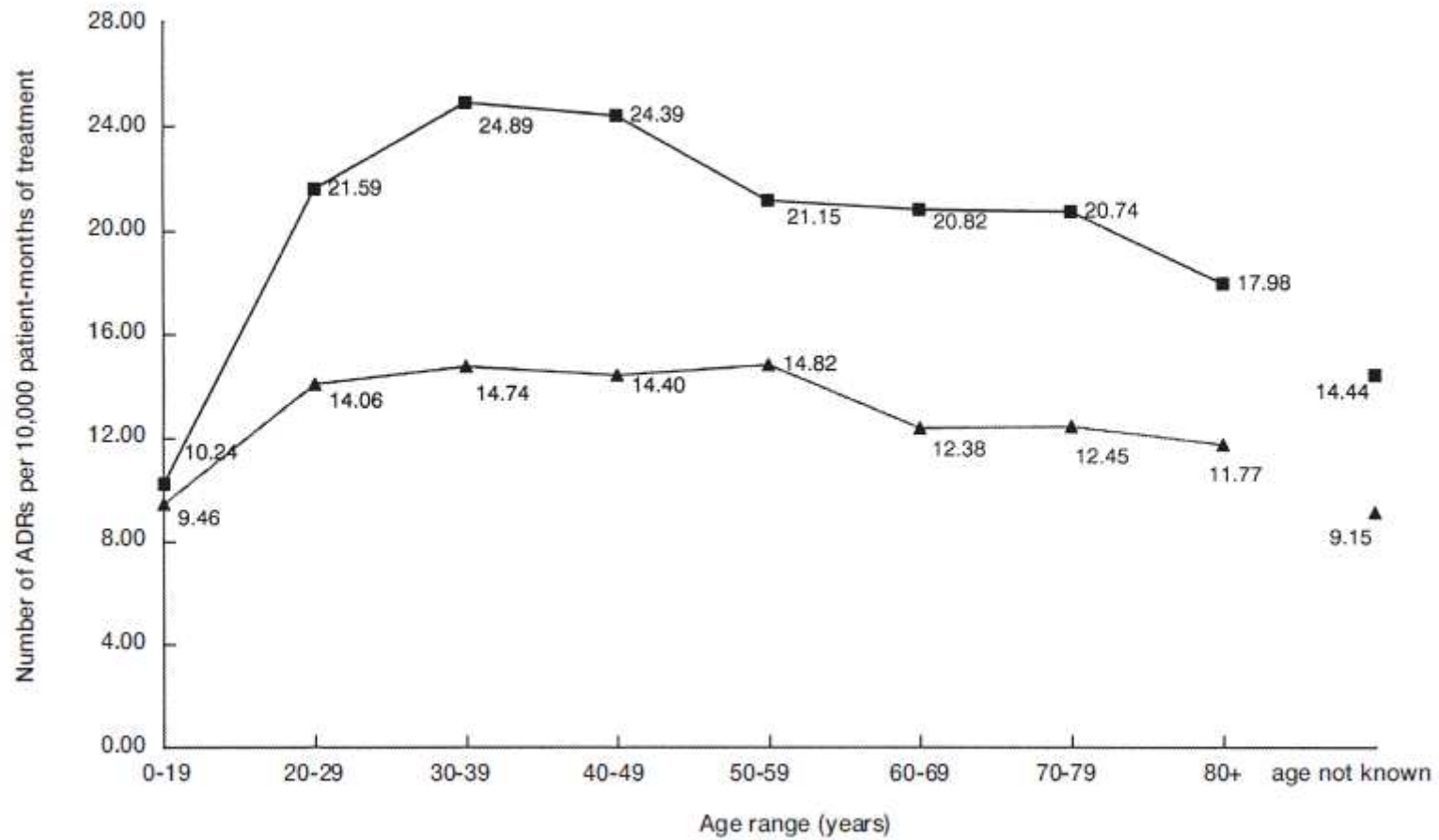
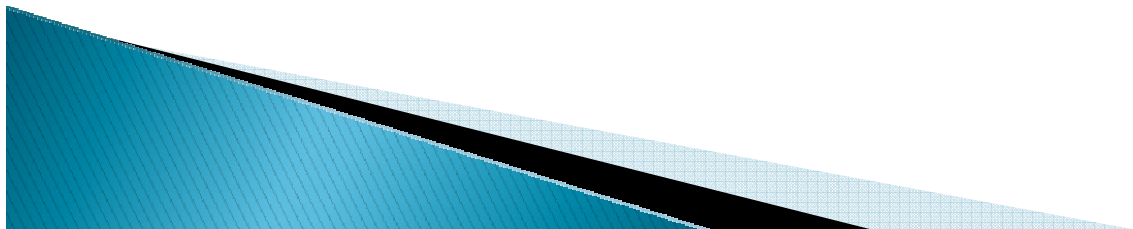
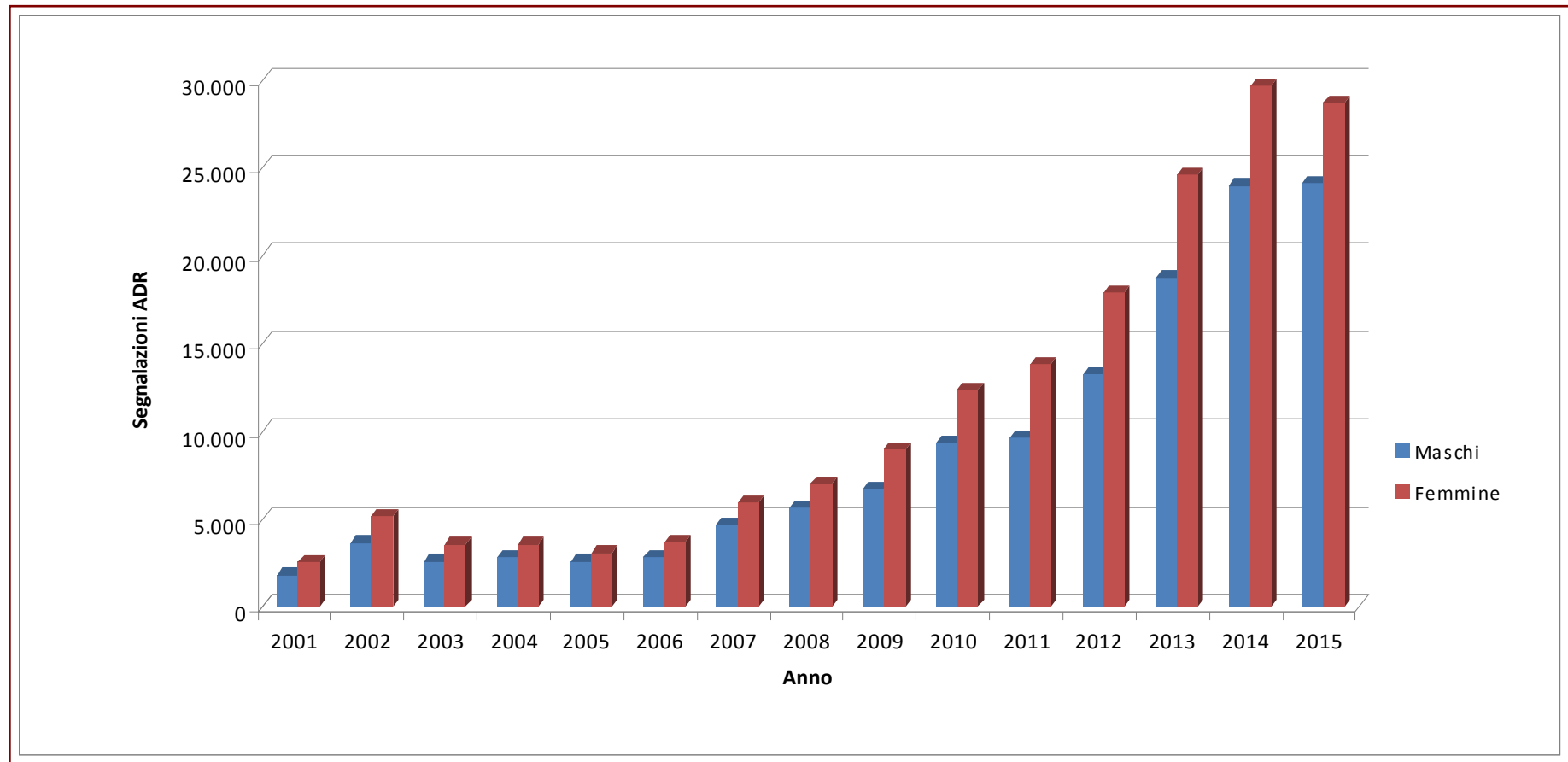
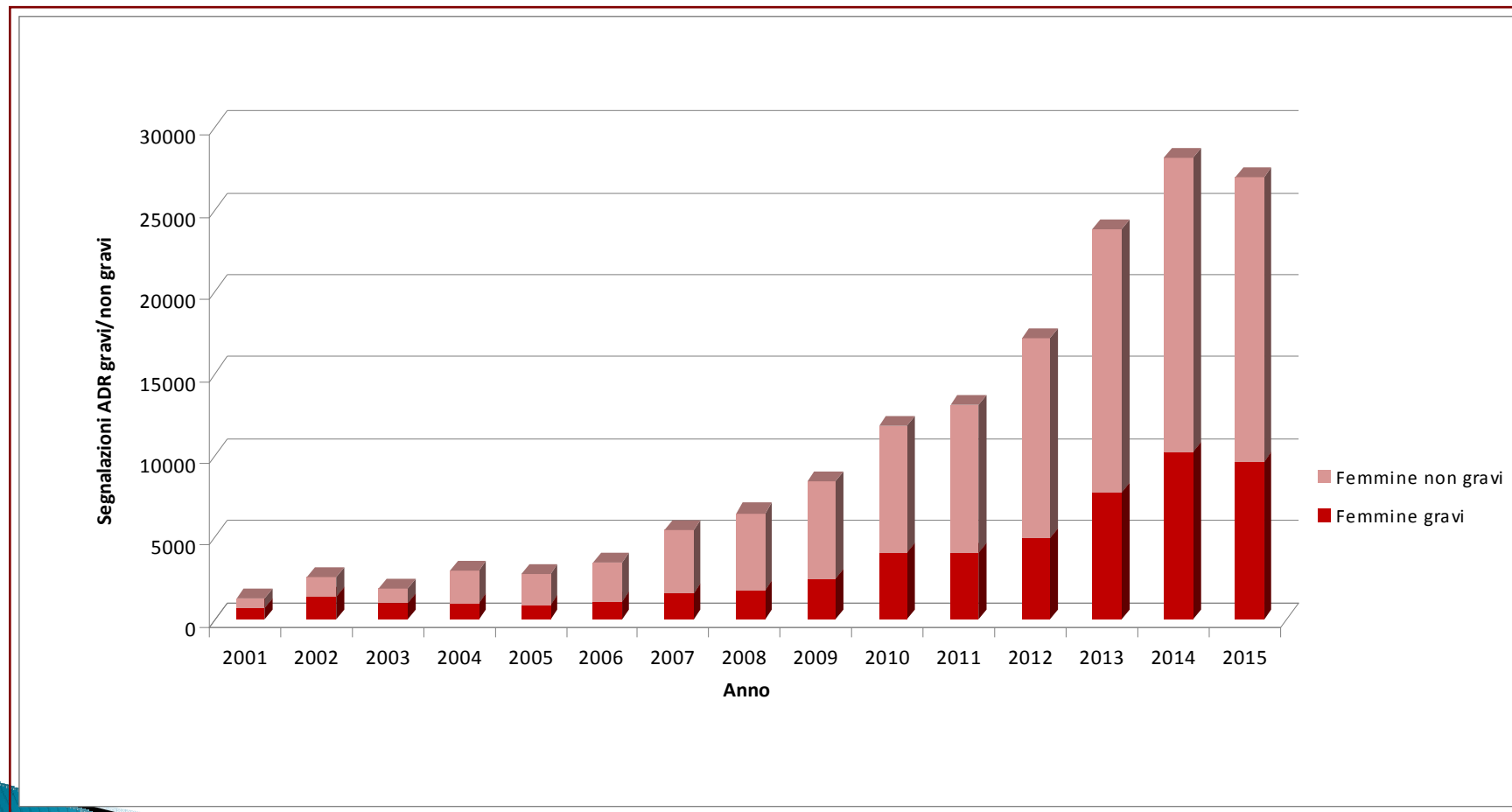


Figure 1 Age and sex specific incidence rates of suspected adverse drug reactions (ADRs) ■ female, ▲ male.

Segnalazioni ADR nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza



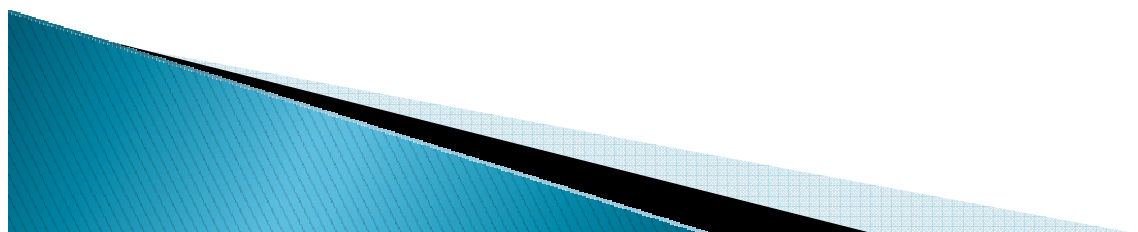
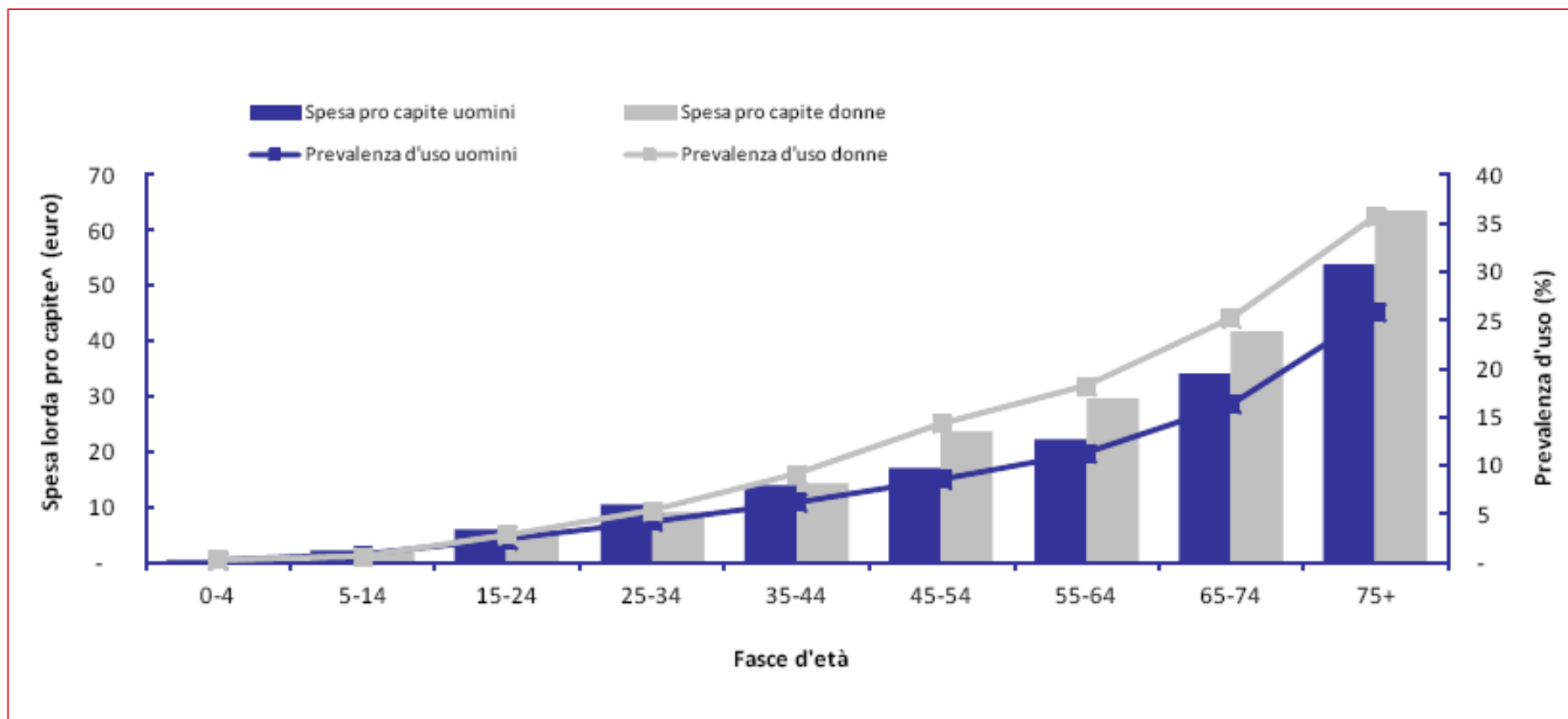
Segnalazioni ADR nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza



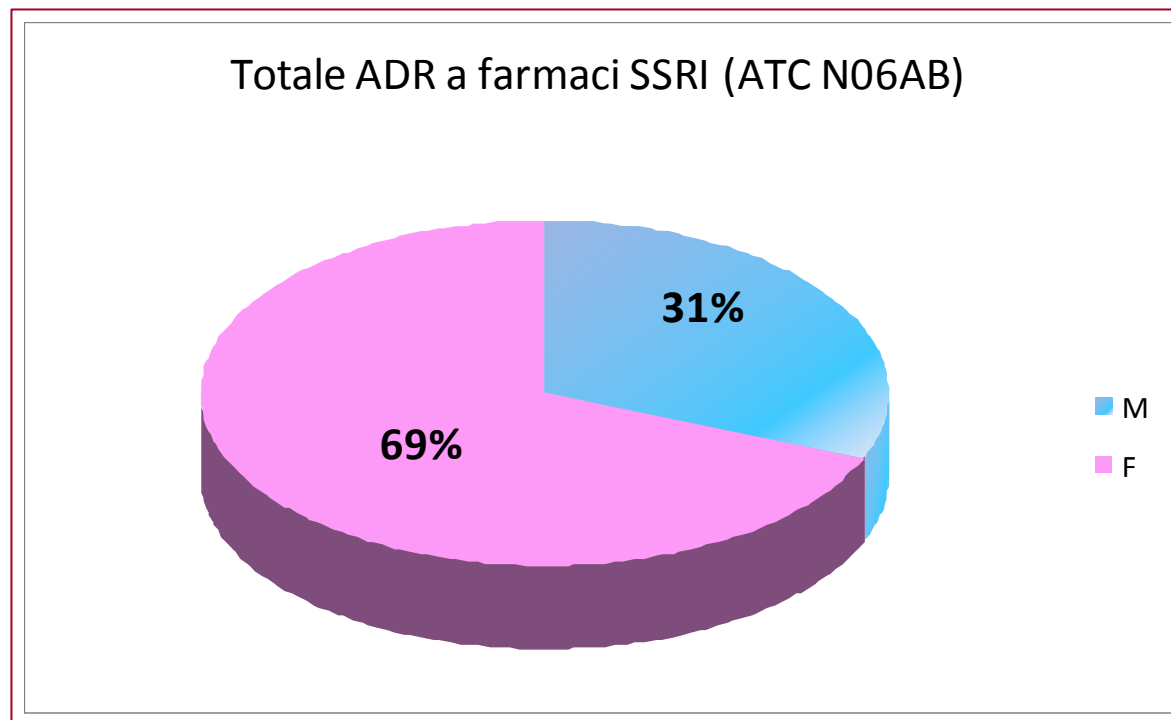
Segnalazioni ADR distinte per ATC nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza

ATC	Femmine	Maschi	% F su totale
A	11.042	8.284	57,14
B	16.461	17.079	49,08
C	14.711	12.165	54,74
D	1.019	883	53,58
G	3.074	2.176	58,55
H	3.474	1.898	64,67
J	52.443	42.306	55,35
L	35.563	28.398	55,60
M	15.886	9.631	62,26
N	24.343	16.440	59,69
P	515	259	66,54
R	3.066	2.428	55,81
S	1.044	817	56,10
V	6.460	5.637	53,40
Totale	189.101	148.401	56,03

Consumo farmaci che agiscono sul SNC -anno 2015 rapporto Osmed



ADR SSRI



Adr a farmaci psicotropi

- ▶ **Sindrome serotoninergica** – aumento eccessivo dei livelli sistemici di 5-HT – somministrazione concomitante Ssri e triptani

Table 4. Hazard Ratios and 95% Confidence Intervals^a for Ischemic and Hemorrhagic Strokes and for Stroke Mortality for Incident Use of ADs Compared With No Use

New Use of AD	Ischemic Stroke (n = 1026/95 074) ^b	Hemorrhagic Stroke (n = 271/94 319) ^b	All Fatal Strokes (n = 288/94 336) ^b
SSRI	1.21 (0.80-1.83)	2.12 (1.10-4.07)	2.10 (1.15-3.81)
TCA	1.04 (0.59-1.85)	1.11 (0.35-3.48)	2.56 (1.26-5.26)
OM	1.67 (0.92-3.05)	1.18 (0.29-4.78)	1.98 (0.73-5.40)

Abbreviations: AD, antidepressant; BMI, body mass index; MI, myocardial infarction; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; OM, another or multiple antidepressants; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; TCA, tricyclic AD.

^aCox regression analyses are stratified on treatment arm and on decile of propensity to be taking any new AD and adjusted for the following variables assessed at the start of follow-up: hormone use, log of depression screen score, BMI, history of MI or stroke, systolic blood pressure, migraine or bad headaches, aspirin or NSAID use.

^bTotal reported as number of events/number of participants in the analysis.

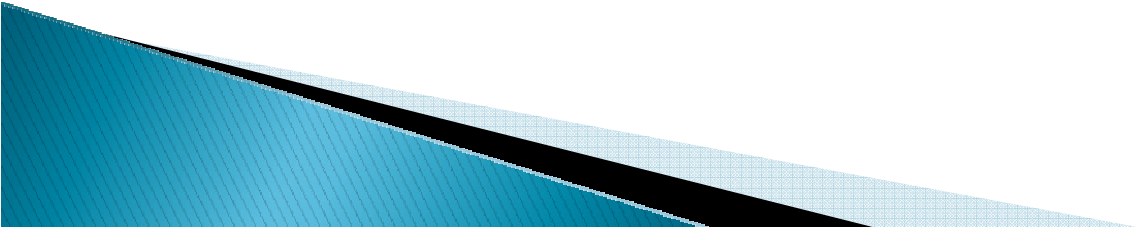
From: **Antidepressant Use and Risk of Incident Cardiovascular Morbidity and Mortality Among Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative Study**

Arch Intern Med.
2009;169(22):2128-2139

Sindrome del QT lungo

La sindrome del QT lungo acquisita, che talvolta può evolversi in **torsades de point**, grave aritmia anche fatale. (due terzi dei casi di torsade de pointes iatrogeni sono donne)

Drici MD et al. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. Drug safety 2001;24:575-585



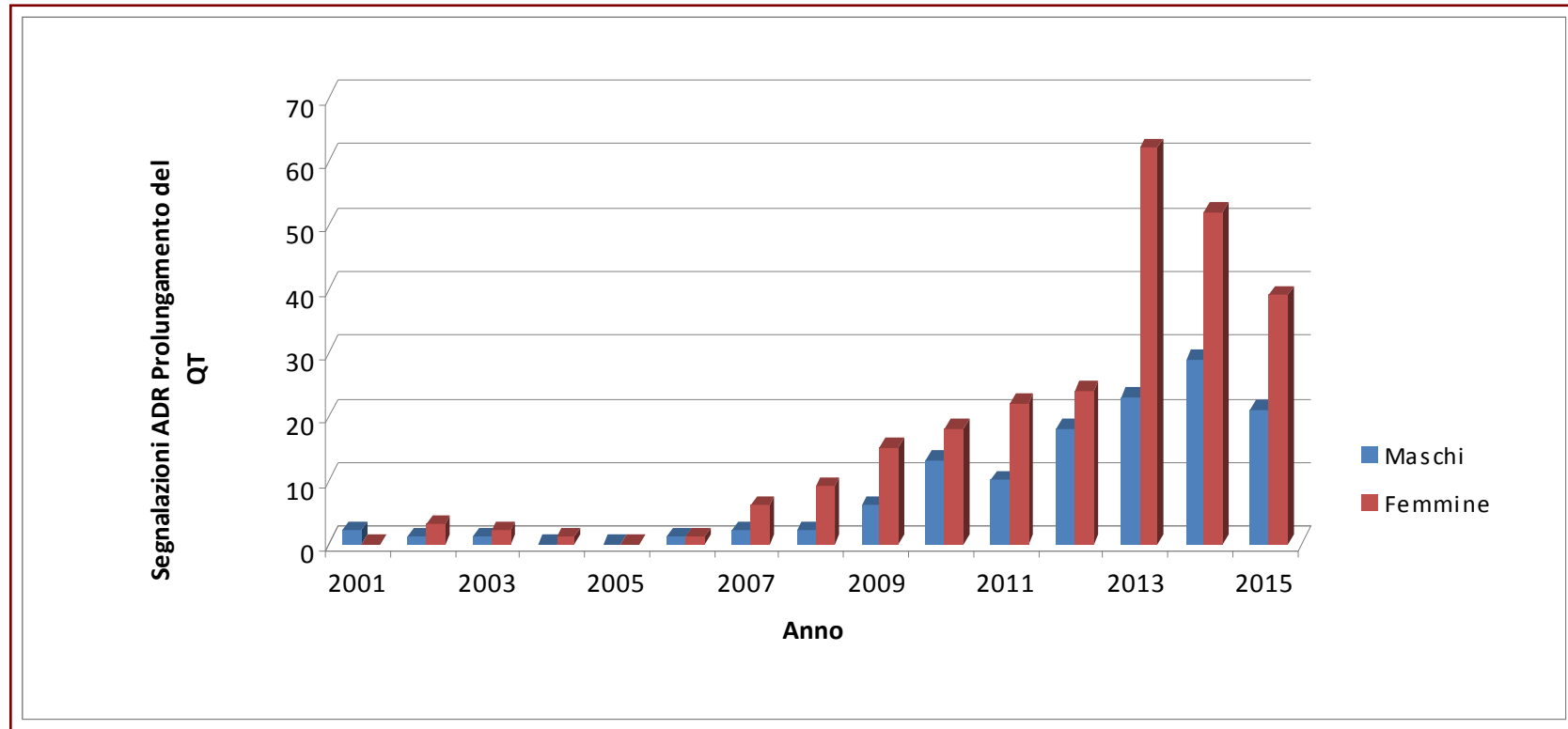
Sindrome del QT lungo

La maggiore prevalenza nelle donne può essere dovuta a :

- Dopo la pubertà la ripolarizzazione cardiaca è più lunga di circa 20 msec nella donna.
- Gli estrogeni favoriscono il prolungamento del tratto QT indotto da bradicardia
- Difetti genetici dei canali del potassio, asintomatici in condizioni normali, possono far precipitare l'aritmia farmaco-indotta nelle donne più frequentemente rispetto agli uomini

Drici MD et al. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. Drug safety 2001;24:575-585

Sindrome del QT lungo



MEDDRA terms:

Prolungamento del tempo di conduzione atriale + intervallo QT dell'elettrocardiogramma, prolungato

Adr da analgesici oppioidi

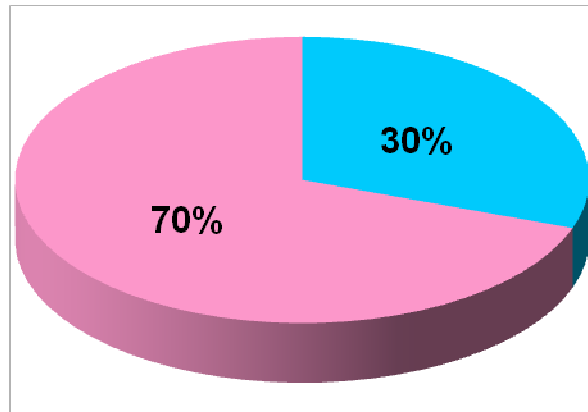
La dose di morfina necessaria per avere una risposta analgesica è minore nelle donne (60%)



Le donne sono maggiormente soggette a depressione respiratoria in seguito a terapia con analgesici oppioidi (agonisti recettori μ e κ)

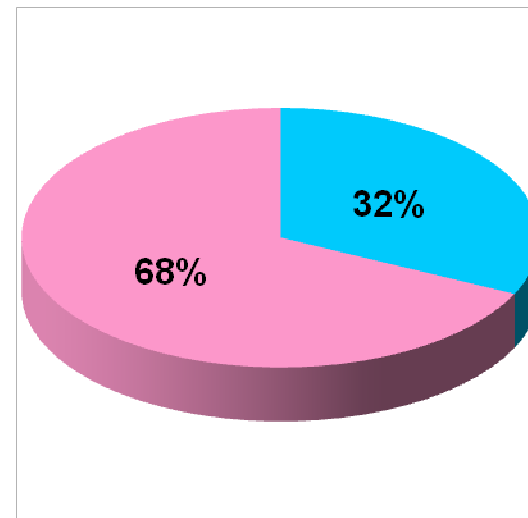
Adr da analgesici oppioidi

Totale ADR a farmaci oppioidi (ATC N02A)



■ M
■ F

ADR "depressione respiratoria" da farmaci oppioidi (ATC N02A)

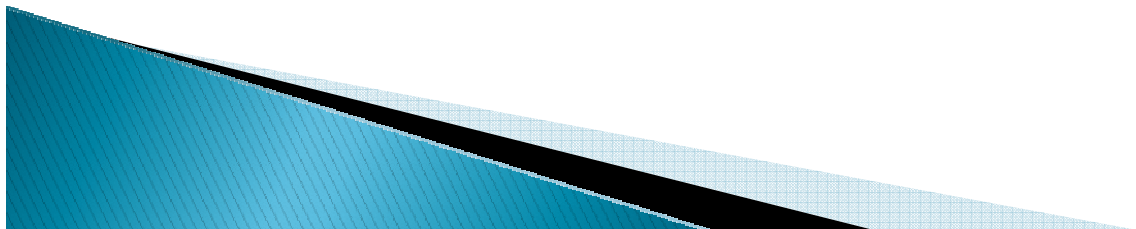


■ M ■ F

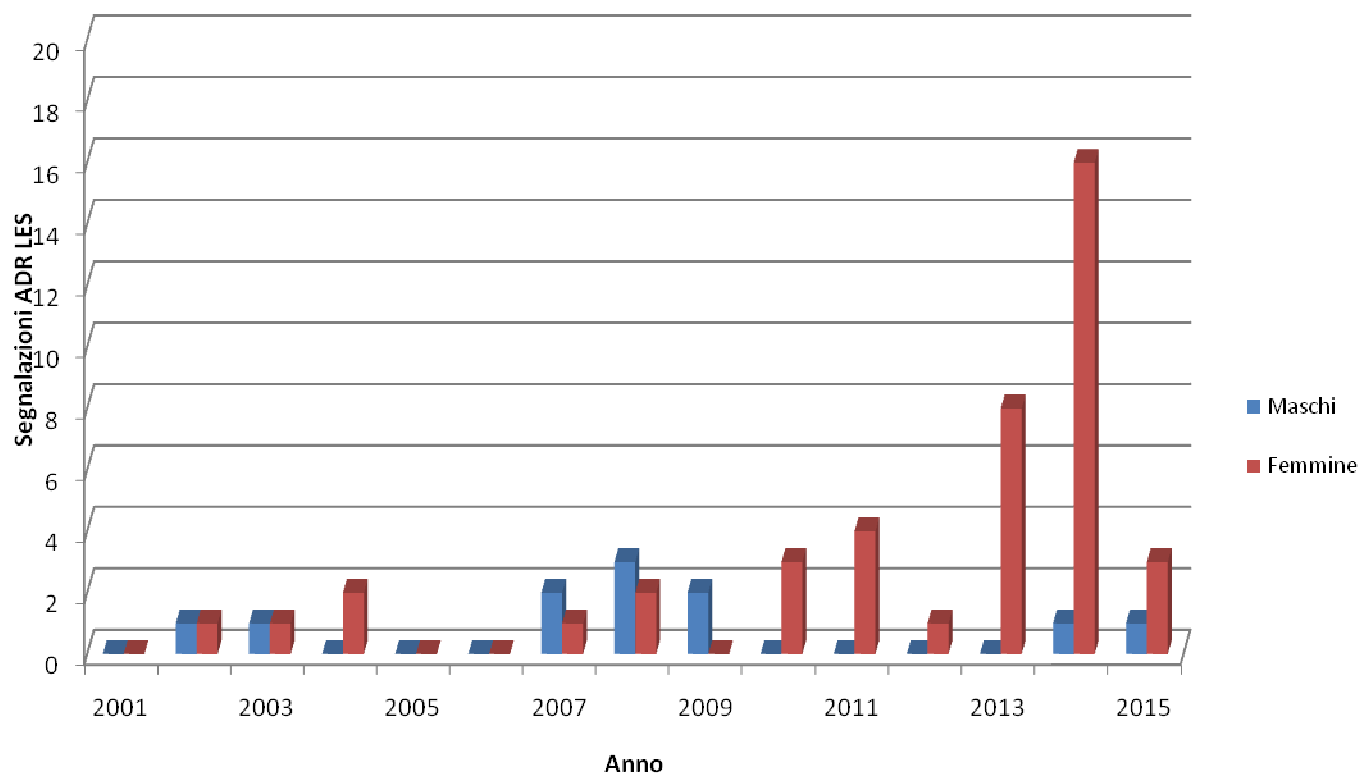
dati RNF al 31/08/2016

Adr da statine

- ▶ Lovastatina, atorvastatina e simvastatina sono metabolizzate dalla CYP3A4 (maggiore nelle donne), in presenza di inibitori di questo enzima si possono avere maggiori ADR nelle donne.



ADR LES in Rete Nazionale di Farmacovigilanza

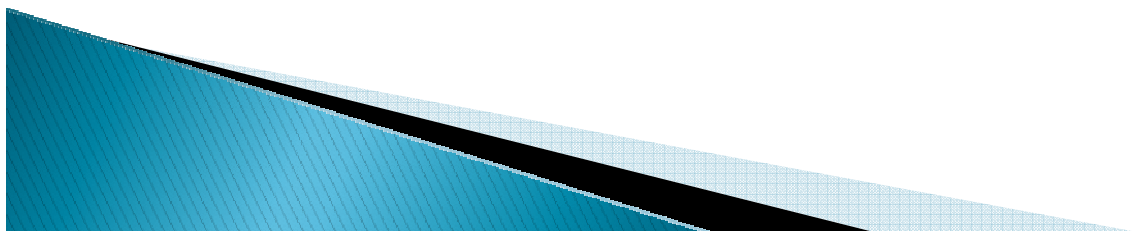




Condition Being Treated: Drugs	How Women Differ From Men
HIV: NNRTI, PI, nRTIs	Greater risk of adverse events: rash, hepatitis, lactic acidosis
Anesthesia: <ul style="list-style-type: none">• vecuronium, pancuronium• rocuronium• propofol• morphine	<ul style="list-style-type: none">– Increased sensitivity– Decreased effect– More sensitive to both analgesic effect and respiratory suppression
Antiepileptic drugs	Twice as likely to develop rash
Antipsychotics: <ul style="list-style-type: none">• olanzapine, clozapine• chlorpromazine, pimozide	<ul style="list-style-type: none">– Increased plasma concentrations– Greater risk for QT prolongation or torsade de pointes
Aspirin	<ul style="list-style-type: none">– Higher plasma concentrations and lower clearance than men
Cefotaxime	<ul style="list-style-type: none">– Clearance is slower
Gemcitabine	<ul style="list-style-type: none">– Clearance is slower
Heparin	<ul style="list-style-type: none">– Clearance is slower
Methylprednisolone	<ul style="list-style-type: none">– Higher clearance and shorter half-life

■ Practical Relevance

- Determining sex differences in dosing, efficacy, and safety is an essential first step in personalizing treatment.
- Sex differences are biologically based, arising from genetic, physiologic, and metabolic differences between men and women.
- Drug development, a long and costly process, must evaluate the potential for sex differences in every step.
- While not all drugs exhibit sex differences in pharmacokinetics or pharmacodynamics, examples of significant differences between men and women suggest that clinicians must always consider that possibility.



“The big picture is that we believe that there’s a major benefit to medicine and society by understanding the natural differences between men and women, it’s not just being politically correct; it’s good business, good health, and good science [11].”¹

*Vahter M et al Implications
of gender differences for
human health risk
assessment and toxicology.
Environ Res.2007; 104:70-
84*

grazie

