

# FARMACI “LOOK ALIKE, SOUND ALIKE” E ADRs DA ERRORE TERAPEUTICO

A cura della Dott.ssa Ada Vero

## INTRODUZIONE

Gli errori terapeutici si verificano in tutte le fasi di gestione del farmaco: prescrizione, trasmissione della prescrizione, etichettatura, confezionamento, allestimento, preparazione, distribuzione e somministrazione del farmaco<sup>1,2</sup>. Tra gli errori più frequenti ritroviamo quelli legati all'uso dei farmaci cosiddetti “**Look-Alike/Sound-Alike**” ovvero “LASA”, acronimo anglosassone utilizzato per indicare *i farmaci che possono essere scambiati con altri per la somiglianza grafica e/o fonetica del nome*<sup>3,4</sup>. Elenchi pubblici e dettagliati di farmaci originali ed equivalenti LASA<sup>5,6</sup> con relative comunicazioni di sicurezza sono pubblicati dalla Food and Drug Administration (FDA)<sup>7,8</sup>. In Italia a partire da Novembre 2008 il Ministero della Salute ha avviato, nell’ambito delle attività per il miglioramento della qualità dei servizi sanitari, il Progetto “Farmaci LASA e Sicurezza dei pazienti” per la prevenzione degli errori in terapia sia in ambito ospedaliero sia territoriale. Durante la prima fase del Progetto è stata avviata un’indagine conoscitiva per la raccolta volontaria delle informazioni necessarie a valutare il grado di conoscenza del problema dei farmaci LASA su tutto il territorio nazionale, successivamente, a Maggio 2016 è stato redatto un nuovo elenco dei farmaci LASA, aggiornato al 31 Dicembre 2015. In concomitanza, nel mese di Agosto 2010 è stata divulgata la Raccomandazione ministeriale n.12 per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci LASA, rivolta a tutti gli operatori sanitari coinvolti, a vario titolo, nel processo di gestione del farmaco.

Dal 2008, l’*Institute for Safe Medication Practices* pubblica regolarmente coppie di farmaci LASA che presentano i seguenti "fattori di confondimento":

- *somiglianza nel nome* (fonetica e grafica);
  - *somiglianza della confezione* di medicinali con *principio attivo diverso* e azienda farmaceutica diversa e con *principio attivo diverso* e azienda farmaceutica uguale;
  - *somiglianza della confezione* di medicinali con *principio attivo uguale* e azienda farmaceutica uguale (ma dosaggio diverso) e con *principio attivo uguale* e azienda diversa (ma dosaggio uguale)<sup>9</sup>.
- La Farmacopea degli Stati Uniti ha identificato 1.470 farmaci soggetti ad errori LASA<sup>10</sup>. Purtroppo nonostante il fenomeno sia molto conosciuto in ambito sanitario mancano stime quantitative degli incidenti LASA spesso identificati attraverso segnalazioni spontanee e analisi retrospettive<sup>11</sup>. Gli errori LASA sono causa di errori terapeutici e rappresentano una minaccia per la sicurezza<sup>12,13</sup> e addirittura per la vita del paziente<sup>14,15,16</sup>. È stato stimato che l'1.4% degli errori LASA provocano eventi clinici negativi e dannosi in tutti i soggetti<sup>10</sup> e un aumento dei costi sanitari<sup>13</sup>. Pertanto, lo scopo di questo studio è stato valutare fino a che punto la

prescrizione farmaceutica completa del nome generico del farmaco, della classe terapeutica, della patologia e delle indicazioni approvate dalla FDA possa aiutare a differenziare coppie di farmaci LASA.

## STUDIO

Tutte le informazioni inerenti le coppie di farmaci LASA sono state reperite dai siti web del FDA "Office of Generic Drugs Name Project"<sup>5</sup>, "Drug Products Associated with Medication Errors"<sup>6</sup> e due comunicazioni della FDA relative alla sicurezza dei farmaci<sup>17,18</sup>. Le indicazioni per ciascun farmaco, le informazioni sulle indicazioni e sugli usi clinici dei farmaci sono state raccolte dai database online Labels@FDA e Drugs@FDA<sup>19,20</sup>. Il database Dailymed è stato consultato secondo necessità per i dati non reperibili sui siti web della FDA o per i farmaci ritirati dal mercato<sup>21,22</sup>. Per limitare l'ambito dello studio sono state analizzate solo coppie di farmaci LASA le cui indicazioni sono state approvate dalla FDA escludendo le indicazioni non approvate dalla FDA (cioè indicazioni off-label)<sup>23</sup>. Per i farmaci LASA è stato valutato il sistema di classificazione anatomico terapeutico e chimico (ATC) dell'Organizzazione Mondiale della sanità (OMS) e le diverse caratteristiche del farmaco: nome generico, classe e sottoclasse terapeutica e indicazioni terapeutiche approvate dalla FDA<sup>24</sup>. Nell'analisi è stata valutata anche la patologia definita in generale e in dettaglio, ad esempio, nel caso della ciclosporina indicata per "il trattamento di pazienti con grave artrite reumatoide attiva in cui la malattia non ha risposto adeguatamente al metotrexato" è stata considerata "l'artrite" la patologia definita in generale e il "trattamento dei pazienti con grave artrite reumatoide attiva" la patologia definita in dettaglio. Per daunorubicina citrato liposomiale e doxorubicina liposomiale aventi stessa classe terapeutica di appartenenza e patologia definita in generale, è stata valutata la patologia definita nel dettaglio, "sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS" per daunorubicina e "Sarcoma di Kaposi avanzato associato a HIV" per doxorubicina; ciò può aiutare in parte a differenziare i due farmaci (Tabella 1). Inoltre, l'indicazione terapeutica approvata dal FDA specifica se le terapie sono associate al trattamento di prima linea o meno, in questo caso la daunorubicina è la terapia di prima linea per i pazienti con sarcoma di Kaposi avanzato associato all'HIV. Tutti i dati sono stati valutati in modo descrittivo seguendo un approccio strutturato e standardizzato.

**TABELLA 1. ANALISI DI UNA COPPIA DI FARMACI LASA**

Nome generico	Daunorubicina citrato liposomiale	Doxorubicina liposomiale
Sottogruppo terapeutico	Agente antineoplastico	Agente antineoplastico
Patologia definita in generale	Sarcoma di Kaposi	Sarcoma di Kaposi
Patologia definita nel dettaglio dettagliata	Sarcoma di Kaposi avanzato associato all'HIV	Sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS
Indicazioni	Terapia citotossica di prima linea per il sarcoma avanzato di Kaposi associato all'HIV. Non raccomandato in pazienti con sarcoma di Kaposi meno avanzato rispetto all'HIV	Trattamento del sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS in pazienti dopo fallimento di precedente chemioterapia sistemica o intolleranza a tale terapia

**RISULTATI**

Le classi terapeutiche con il maggior numero di farmaci LASA sono state: farmaci del sistema nervoso (16 farmaci, 24.2% di tutti i farmaci LASA), farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo (14 farmaci, 22.2%), agenti antineoplastici e immunomodulanti (10 farmaci, 22.2%) e farmaci per il sistema cardiovascolare (9 farmaci, 13.6%). Il medrossiprogesterone acetato, metilprednisolone acetato, prednisolone e prednisone sono stati classificati in 3 o più classi ATC. Le coppie di farmaci LASA hanno riportato un totale di 432 indicazioni approvate dalla FDA con una mediana di 2 indicazioni per farmaco, tra questi il 35.2% hanno riportato stessa indicazione terapeutica (152 indicazioni) e il 64.8% hanno presentato indicazioni differenti (280 indicazioni). Analizzando il nome del farmaco generico, la classe terapeutica, la patologia definita in generale e l'indicazione del farmaco sono state differenziate rispettivamente 8 (24.2%), 24 (72.7%), 25 (75.8%) e 26 (78.8%) delle 33 coppie di farmaci LASA; non è stato possibile differenziare 7 coppie di farmaci LASA (21.2%) (daunorubicina/doxorubicina, glipizide/gliburide, prednisolone/prednisone, sulfadiazina/sulfisoxazolo, Taxol/Taxotere, tolazamide/tolbutamide e vinblastina/vincristina) (35.2%).

Diverse strategie sono proposte in clinica per ridurre gli errori terapeutici LASA tra cui: l'alternanza di lettere maiuscole e minuscole nelle prescrizioni mediche<sup>25,26</sup>, la trasmissione elettronica delle stesse, processi di riconciliazione della terapia farmacologica (che permettono in modo chiaro e completo di rilevare e conoscere la terapia farmacologica del paziente e consentono al medico prescrittore di valutare con attenzione se proseguirla, variarla o interromperla del tutto o in parte) e infine incrementare l'utilizzo dei codici a barre e dei codici AIC in tutto il processo di gestione del farmaco<sup>1,27,28</sup>. Inoltre, la corretta etichettatura dei farmaci iniettabili LASA e dei farmaci ad alto rischio (con relativi simboli di sicurezza) e la revisione continua degli elenchi dei farmaci LASA sono misure necessarie per prevenire gli errori in terapia<sup>29</sup>.

Molti errori relativi ai farmaci LASA hanno origine indipendentemente dal contesto in cui si pratica e idealmente potrebbero essere ridotti durante la fase di approvazione prima dell'inserimento nel mercato, agendo direttamente sulla nomenclatura del medicinale o sull'aspetto della sua confezione. La FDA a tal proposito ha pubblicato delle linee guida che le aziende farmaceutiche sono tenute ad osservare per la scelta dei nomi di nuovi farmaci immessi in commercio al fine di ridurre errori terapeutici<sup>30,31,32</sup>. In seguito all'armonizzazione della normativa internazionale<sup>33</sup>, la "Joint Commission National Patient Safety Goals" (NPSG) nel 2005 ha richiesto il riesame annuale e l'identificazione dell'elenco dei farmaci LASA e l'attuazione costante di strategie proattive di sicurezza per aiutare a prevenire gli errori correlati ai farmaci LASA<sup>34,35</sup>. Nella pratica clinica, la trascrizione nella prescrizione dell'indicazione terapeutica approvata dalla FDA con informazioni più dettagliate (ad esempio se il farmaco è destinato a trattamento, prevenzione o cure palliative, o informazioni relative alle limitazioni d'uso relative all'età dei pazienti, allo stadio della malattia e alla linea di terapia<sup>38</sup>) potrebbe essere un elemento caratteristico distintivo per evidenziare le coppie di farmaci LASA.

Per i farmaci con stessa indicazione approvata dalla FDA è necessario valutare altre caratteristiche del farmaco come avvertenze e precauzioni, controindicazioni, sottogruppi di popolazione, via di somministrazione, dosaggio, raccomandazioni e frequenza della dose. Solo nei casi in cui i farmaci sono intercambiabili a livello terapeutico una sostituzione errata non ha conseguenze gravi rispetto ad altre coppie di LASA con indicazioni completamente diverse. Nei casi in cui la coppia LASA coinvolga un farmaco brand e uno equivalente<sup>36</sup> è preferibile prescrivere il nome del principio attivo piuttosto che del brand limitando la prescrizione alla classe chimica e migliorando la chiarezza. La registrazione su cartella clinica elettronica (EHR)<sup>37</sup> delle patologie definite in generale e nello specifico del paziente potrebbe essere un presupposto importante per ridurre gli errori in terapia. In quest'ottica includere la patologia nella prescrizione terapeutica potrebbe essere un altro utile strumento per differenziare le coppie di farmaci LASA oltre che una fonte di informazione per medici, pazienti e operatori sanitari<sup>39</sup>. Per semplificare i processi e ridurre i tempi di prescrizione sono necessari EHR e sistemi di prescrizione elettronica in grado di collegare il farmaco all'indicazione terapeutica e a tutte le informazioni dello stesso<sup>40</sup>.

**TABELLA 2. CARATTERISTICHE DIFFERENTI PER COPPIE DI FARMACI LASA**

Farmaci LASA		Caratteristiche differenti per le coppie di farmaci LASA					
		Nome Generico	Sottogruppo terapeutico	Patologia definita in generale	Patologia definita nel dettaglio	Indicazioni	Tot. Differenze attribuite
Acetazolamide	Acetoesamide	No	Si	Si	Si	Si	4
Amaryl* (glimepiride)	Reminyl* (galantamina)	Si	Si	Si	Si	Si	5
Bupropione	Buspirone	No	Si	Si	Si	Si	4
Clorpromazona	Clopropamide	No	Si	Si	Si	Si	4
Cicloserina	Ciclosporina	No	Si	Si	Si	Si	4
Daurorubicina	Doxorubicina	No	No	No	No	No	5
Dobutamina	Dopamina	No	No	Si	Si	Si	3
Keletra* (lopinavir, ritonavir)	Keppra* (levetiracetam)	Si	Si	Si	Si	Si	5
Lanoxin* (digossina)	Levoxine* (Levotiroxina sodica)	Si	Si	Si	Si	Si	5
Medrossiprogesterone	Metiltestosterone	No	Si	Si	Si	Si	4
Mitoxantrone	Metotressato	No	No	No	Si	Si	3
Nicardipina	Nifedipina	No	Si	Si	Si	Si	4
Prednisolone	Prednisone	No	No	No	No	No	5
Taxol* (paclitaxel)	Taxotere* (docetaxel)	No	No	No	No	No	5
Tolazamide	Tobutamide	No	No	No	No	No	5
Vinblastina	Vincristina	No	No	No	No	No	5
Zantac* (ranitidina)	Zirtec* (Ctirizina)	No	Si	Si	Si	Si	4

\*Nome del farmaco Brand

**CONCLUSIONI**

I farmaci LASA possono essere facilmente scambiati con altri per la somiglianza grafica e/o fonetica del nome e per l'aspetto simile delle confezioni. L'adozione di comportamenti responsabili da parte di tutti i professionisti della salute, la conoscenza dei farmaci LASA e l'adozione delle migliori pratiche cliniche contribuisce a migliorare la sicurezza nell'uso dei farmaci diminuendo il rischio di errori nella terapia. In questo studio sono state valutate le differenze tra coppie di farmaci LASA confrontando diverse caratteristiche del farmaco: nome generico, classe terapeutica, patologia e indicazione approvata dalla FDA. Analizzando le sole indicazioni terapeutiche approvate dall'FDA è stato possibile differenziare oltre i tre quarti delle coppie di farmaci LASA migliorando la sicurezza del farmaco. Sono necessarie ulteriori ricerche per determinare empiricamente in che misura l'indicazione e altre caratteristiche del farmaco nella prescrizione prevengano gli errori di LASA nella pratica clinica. Gli errori LASA sono causa di errori terapeutici in ambito clinico e possono comportare costi significativi legati all'assistenza sanitaria dei pazienti perciò la valutazione dell'incidenza di errori e dei relativi risultati sono le sfide da portare avanti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cohen MR. Medication Errors. 2nd ed. Washington, DC: American Pharmacists Association; 2007.
2. Flynn EA, Barker KN, Carnahan BJ. National observational study of prescription dispensing accuracy and safety in 50 pharmacies. *J Am Pharm Assoc.* 2003;43(2):191-200.
3. Lambert BL, Lin SJ, Chang KY, Gandhi SK. Similarity as a risk factor in drug-name confusion errors: the look-alike (orthographic) and sound-alike (phonetic) model. *Med Care.* 1999;37:1214– 1225.
4. Lambert BL, Chang KY, Lin SJ. Effect of orthographic and phonological similarity on false recognition of drug names. *Soc Sci Med.* 2001; 52:1843–1857.
5. U.S. Food and Drug Administration. Office of Generic Drugs Name Differentiation Project. 2017.
6. U.S. Food and Drug Administration. Drug Products Associated with Medication Errors. Accessed July 30, 2016.
7. U.S. Food and Drug Administration. Drug Name Confusion: Amicar and Omacor. FDA Patient Safety News: Show #49, March 2006. Accessed April 4, 2017.
8. Ortho-McNeil Neurologics, Inc. Alert: Topamax® (topiramate) and Toprol-XL® (metoprolol succinate) Dispensing Errors. Dear Pharmacist Letter. Accessed July 30, 2016.
9. The Institute for Safe Medication Practices. FDA and ISMP Lists of Look-Alike Drug Names with Recommended Tall Man Letters. Accessed August 1, 2016
10. Hicks RW, Becker SC, Cousins DD, eds. (2008). MEDMARX data report. A report on the relationship of drug names and medication errors in response to the Institute of Medicine's call for action. Rockville, MD: Center for the Advancement of Patient Safety, US Pharmacopeia. Accessed August 1, 2016
11. Galanter WL, Bryson ML, Falck S, et al. Indication alerts intercept drug name confusion errors during computerized entry of medication orders. *PLoS One.* 2014;9:e101977.
12. Schnoor J, Rogalski C, Frontini R, Engelmann N, Heyde CE. Case report of a medication error by look-alike packaging: a classic surrogate marker of an unsafe system. *Patient Saf Surg.* 2015;9:12.
13. Berman A. Reducing medication errors through naming, labelling, and packaging. *J Med Syst.* 2004;28:9–29.
14. Shaw KN, Lillis KA, Ruddy RM, Mahajan PV, Lichenstein R, Olsen CS, Chamberlain JM; Pediatric Emergency Care Applied Research Network. Reported medication events in a paediatric emergency research network: sharing to improve patient safety. *Emerg Med J.* 2013;30(10):815-9.
15. Sauberan JB, Dean LM, Fiedelak J, Abraham JA. Origins of and solutions for neonatal medication- dispensing errors. *Am J Health Syst Pharm.* 2010 Jan 1;67(1):49-57.
16. Tuohy N, Paparella S. Look-alike and sound-alike drugs: errors just waiting to happen. *J Emerg Nurs.* 2005;31:569.
17. U.S. Food and Drug Administration. Drug Name Confusion: Amicar and Omacor. FDA Patient Safety News: Show #49, March 2006. Accessed April 4, 2017.
18. Ortho-McNeil Neurologics, Inc. Alert: Topamax® (topiramate) and Toprol-XL® (metoprolol succinate) Dispensing Errors. Dear Pharmacist Letter. Accessed July 30, 2016.
19. U.S. Food and Drug Administration. FDA Online Label Repository. Available at: <http://labels.fda.gov>.
20. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA. FDA Approved Drug Products. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>
21. U.S. National Library of Medicine. DailyMed. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/>

22. 21CFR201.57(c)(2)1 Indications and usage.
23. Schiff G, Seoane-Vazquez E, Wright A. Incorporating indications into medication ordering: Time to enter the age of reason. *NEJM*. 2016;375(4):306-309.
24. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Accessed June 30, 2016.
25. Zhong W, Feinstein JA, Patel NS, Dai D, Feudtner C. Tall Man lettering and potential prescription errors: a time series analysis of 42 children's hospitals in the USA over 9 years. *BMJ Qual Saf*. 2016;25(4):233-40.
26. Lambert BL, Schroeder SR, Galanter WL. Does Tall Man lettering prevent drug name confusion errors? Incomplete and conflicting evidence suggest need for definitive study. *BMJ Qual Saf*. 2016;25:4 213-217
27. Neuspiel DR, Taylor MM. Reducing the risk of harm from medication errors in children. *Health Serv Insights*. 2013;30(6):47-59.
28. Kondrak G, Dorr B. Automatic identification of confusable drug names. *Artif Intell Med*. 2006;36(1):29-42.
29. Cohen MR. Maalox brand name extension causes; confusion near sight/sound dead hit! Omacor- Amicar; look-alike Tylenol packets. *Hospital Pharm*. 2006;41(1):13-6.
30. US Food and Drug Administration. Contents of a Complete Submission for the Evaluation of Proprietary Names. Guidance for Industry. Accessed June 30, 2016.
31. Schroeder SR, Salomon MM, Galanter WL. Cognitive tests predict real-world errors: the relationship between drug name confusion rates in laboratory-based memory and perception tests and corresponding error rates in large pharmacy chains. *BMJ Qual Saf*. 2016 May 18.
32. McCoy LK. Look-alike, sound-alike drugs review: include look-alike packaging as an additional safety check. *Joint Comm J Qual Patient Saf* 2005;31(1):47-53
33. Ciociano N, Bagnasco L. Look alike/sound alike drugs: a literature review on causes and solutions. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(2):233-42.
34. 2005 Joint Commission National Patient Safety Goals: Practical Strategies and Helpful Solutions for Meeting These Goals. Goal 3: Improve the safety of using medications. Accessed Aug 2, 2016.
35. The Joint Commission. Look-alike/sound-alike drug list. January 5, 2011. Accessed June 23, 2017.
36. Collier J. The cases for and against prescribing generic drugs: generic prescribing benefits patients. *BMJ*, 1988; 297:1596, 1598.
37. Slight SP, Berner ES, Galanter W, Huff S, Lambert BL, Lannon C, Lehmann CU, McCourt BJ, McNamara M, Menachemi N, Payne TH, Spooner SA, Schiff GD, Wang TY, Akincigil A, Crystal S, Fortmann SP, Bates DW. Meaningful Use of Electronic Health Records: Experiences from the Field and Future Opportunities. *JMIR Med Inform*. 2015;18;3(3): e30.
38. Alqahtani S, Seoane-Vazquez, Rodriguez-Monguio R, Eguale T. Priority review drugs approved by the FDA and the EMA: time for international regulatory harmonization of pharmaceuticals? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24(7):709-15.
39. Schiff G, Seoane-Vazquez E, Wright A. Incorporating indications into medication ordering: Time to enter the age of reason. *NEJM*. 2016;375(4):306-309.
40. Schiff GD, Hickman TT, Volk LA, Bates DW, Wright A. Computerized prescribing for safer medication ordering: still a work in progress. *BMJ Qual Saf*. 2016 May;25(5):315-9.