



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Unità di Farmacologia
Responsabile: Dott. Alberto Vaccheri



Direzione Generale Sanità e
Politiche Sociali
Servizio Politica del Farmaco
Coordinatore delle attività del
CRFV: Dott.ssa Daniela Carati

Il monitoraggio delle reazioni avverse da farmaci in Emilia- Romagna nel 2013



A cura di:
Mauro Melis
Chiara Biagi
Domenico Motola

Luglio 2014

CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA
VIA IRNERIO, 48 - 40126 BOLOGNA - TEL. 051-2091798 - TELEFAX 051-2091780 -
VIALE A. MORO, 21 - 40126 BOLOGNA - TEL.051-5277291-FAX 051-5277061
EMAIL: farmacovigilanza@regione.emilia-romagna.it

INDICE

Responsabili di Farmacovigilanza in Emilia – Romagna -----	5
Responsabili di Farmacovigilanza delle Aziende Sanitarie -----	6
INTRODUZIONE -----	7
ANALISI DELLE SEGNALAZIONI -----	8
<i>Tasso delle segnalazioni per sesso ed età -----</i>	<i>11</i>
<i>Fonte della segnalazione -----</i>	<i>12</i>
<i>Gravità ed esiti delle ADR segnalate -----</i>	<i>18</i>
<i>Segnalazioni ad esito fatale -----</i>	<i>21</i>
<i>Qualità delle segnalazioni e attribuzione del nesso di causalità -----</i>	<i>24</i>
Segnalazioni da vaccini -----	25
Segnalazioni da farmaci -----	27
<i>Segnalazioni gravi e ADR non note -----</i>	<i>38</i>
<i>ADR per classe organo/sistema secondo la terminologia MedDRA -----</i>	<i>39</i>
<i>Distribuzione dei farmaci sospetti secondo il primo livello della classificazione ATC -----</i>	<i>40</i>
Farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale -----	41
Analisi dei segnali da farmaci (AIFA ed EMA) e da vaccini -----	42
CONCLUSIONI -----	44
LINK UTILI -----	45

Indice delle tabelle

Tabella 1. Segnalazioni per Regione: 2012 vs. 2013 -----	9
Tabella 2. Segnalazioni per fonte della segnalazione: 2012 vs. 2013 -----	14
Tabella 3. Relazione segnalazioni/abitanti/medici -----	16
Tabella 4. Relazione segnalazioni/posti letto per AOSP e AUSL -----	17
Tabella 5. Segnalazioni gravi e decessi -----	19
Tabella 6. Segnalazioni ad esito fatale -----	22
Tabella 7. Vaccini con maggior numero di segnalazioni-----	26
Tabella 8. Farmaci con maggior numero di segnalazioni -----	28
Tabella 9. Principali ADR da farmaci con maggior numero di segnalazioni -----	30
Tabella 10. Dettaglio delle ADR gravi e inattese da farmaci maggiormente segnalati -----	38

Indice delle figure

Figura 1. Segnalazioni per Azienda Sanitaria: 2012 vs. 2013 -----	10
Figura 2. Segnalazioni per Area Vasta: 2012 vs. 2013 -----	10
Figura 3. Andamento delle segnalazioni dal 2001 al 2013-----	11
Figura 4. Tasso delle segnalazioni per sesso e fasce d'età -----	12
Figura 5. Fonte di segnalazione -----	13
Figura 6. Esito delle ADR -----	20
Figura 7. Andamento delle segnalazioni per farmaci e vaccini nel periodo 2001-2013-----	25
Figura 8. ADR gravi e non gravi più segnalate suddivise per classe organo/sistema-----	39
Figura 9. Farmaci sospetti e gravità delle ADR raggruppati in base al I livello ATC-----	40

PREMESSA

Il 2013 è stato un anno molto importante per le attività di farmacovigilanza nella nostra Regione. L'importante attività svolta dalle Aziende sanitarie regionali in ambito di sorveglianza ai farmaci ha portato alla produzione di più di 3000 segnalazioni di ADR nel 2013, registrando un incremento del 58% rispetto all'anno precedente e superando ampiamente gli standard previsti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per un sistema efficiente di farmacovigilanza.

I numerosi progetti di farmacovigilanza attiva, che indubbiamente hanno contribuito allo sviluppo del sistema di farmacovigilanza regionale, sono stati oggetto di una presentazione pubblica il 18 giugno scorso, alla presenza di AIFA e di altre Regioni.

Le attività del Centro regionale e dei Responsabili Aziendali permettono il costante consolidamento del sistema per la tutela della salute pubblica e per il corretto e appropriato uso dei farmaci.

Come ogni anno, il Rapporto del Centro Regionale di Farmacovigilanza è un appuntamento importante per fare il punto sul livello di segnalazione da parte delle Aziende, sui farmaci segnalati, sul tipo di reazioni, e sulla loro gravità.

Daniela Carati

Responsabili di Farmacovigilanza in Emilia – Romagna

Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV)

1) Servizio Politica del Farmaco, Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Carati Daniela	dcarati@regione.emilia-romagna.it
Marchi Andrea	amarchi@regione.emilia-romagna.it
Osbello Loredana	losbello@regione.emilia-romagna.it
Sangiorgi Elisa	esangiorgi@regione.emilia-romagna.it
Trapanese Maria	mtrapanese@regione.emilia-romagna.it

2) Settore di Vaccinovigilanza, Servizio di Sanità Pubblica, Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Pascucci Maria Grazia	mpascucci@regione.emilia-romagna.it
Gatti Giulia Maria	gi.gatti@ausl.mo.it

3) Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC) – Unità di farmacologia.

Biagi Chiara	chiara.biagi@unibo.it
Buccellato Elena	elena.buccellato@unibo.it
Donati Monia	monia.donati5@unibo.it
Melis Mauro	mauro.melis@unibo.it
Motola Domenico	domenico.motola@unibo.it

Responsabili di Farmacovigilanza delle Aziende Sanitarie

AUSL Piacenza	Fusconi Marilena	m.fusconi@ausl.pc.it
AUSL Parma	Negri Giovanna	gnegri@ausl.pr.it
AUSL Reggio Emilia	Iori Elisa	iori.elisa@ausl.re.it
AUSL Modena	Viani Nilla	n.viani@ausl.mo.it
AUSL Bologna	Magnani Mirna	mirna.magnani@ausl.bologna.it
AUSL Imola	Fadda Antonella	a.fadda@ausl.imola.bo.it
AUSL Ferrara	Carletti Rossella	farmacovigilanza@ausl.fe.it
AUSL Ravenna	Palazzi Matilde	m.palazzi@ausl.ra.it
AUSL Forlì	Ravaglia Gianfranco	g.ravaglia@ausl.fo.it
AUSL Cesena	Baraghini Manuela	farmaterr@ausl-cesena.emr.it
AUSL Rimini	Plescia Alba	aplescia@auslrn.net
AOSP Parma	Zuccheri Anna	azuccheri@ao.pr.it
AOSP Reggio Emilia	Fares Lidia	lidia.fares@asmn.re.it
AOSP Modena	Cavana Mara	cavana.mara@policlinico.mo.it
AOSP Bologna	Puggioli Cristina	farmacovigilanza@aosp.bo.it
AOSP Ferrara	Carletti Rossella	r.carletti@ospfe.it
IRCCS - IOR Rizzoli	Luppi Massimiliano	massimiliano.luppi@ior.it
IRCSS - IRST Meldola	Della Luna Corradina	c.dellaluna@irst.emr.it

INTRODUZIONE

L'andamento della segnalazione spontanea in Emilia-Romagna per il 2013 ha raggiunto il picco massimo nel numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaco (ADR), superando abbondantemente le 3000 schede (accesso 26 giugno 2014). I dati sono stati estratti dalla consueta banca dati VigiSegn, strumento informatico realizzato dal Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV) della Regione Veneto (Dipartimento di Farmacologia e Dipartimento di Informatica) in collaborazione con l'AIFA. Nell'arco dell'intero 2013, nella nostra Regione sono state effettuate 3136 segnalazioni di sospette ADR, con un aumento pari al 58% rispetto al 2012 (n=1984). A livello nazionale, si è assistito a un simile scenario, con un incremento della segnalazione spontanea del 40% (da 31.323 segnalazioni del 2012 a 43.832 del 2013) e con un'ampia variabilità percentuale nelle singole Regioni: si va, infatti, dal +149% della Calabria o dal +141% del Veneto a riduzioni del 20% della Puglia e del 56% registrato in Abruzzo.

In termini di regioni che effettuano il maggior numero di segnalazioni, l'Emilia-Romagna mantiene la sesta posizione dietro a Lombardia, Toscana, Campania, Piemonte e Veneto, con un contributo alla segnalazione nazionale pari al 7,2% (vs. 6% nel 2012). Molto soddisfacenti, inoltre, risultano essere il tasso di segnalazione (72 segnalazioni ogni 100.000 abitanti rispetto a un valore medio nazionale di 73) e la percentuale di ADR classificabili come gravi (pari al 35% vs. 32% nel 2012 e 26% nel 2011). Per i dettagli circa l'andamento della segnalazione spontanea di ADR a livello nazionale, si rimanda alla Tabella 1.

Nel corso del 2013, i componenti del CRFV dell'Emilia-Romagna hanno partecipato alle attività del Gruppo di Lavoro (GdL) istituito presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), al fine di monitorare l'andamento delle segnalazioni sul territorio nazionale e di condurre la relativa analisi dei potenziali segnali d'allarme* realizzata sui dati contenuti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Nel corso del 2013 alla nostra Regione sono stati affidati gli approfondimenti scientifici di alcuni segnali e, tra questi, quello relativo all'associazione tra spironolattone e insufficienza renale acuta, pancitopenia e rabdomiolisi, ramipril e acidosi metabolica. Questi approfondimenti non sono ancora stati pubblicati sul sito dell'AIFA in virtù di una nuova procedura che prevede una condivisione tra l'AIFA e il "Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza" (PRAC) istituito presso l'EMA, sui segnali da rendere pubblici, soprattutto per evitare la divulgazione di pareri discordanti su determinati aspetti di sicurezza legati a specifici farmaci.

Per la definizione di segnale di allarme, si rimanda al paragrafo "Analisi dei segnali da farmaci (AIFA ed EMA) e da vaccini".

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI

Le schede di segnalazione di sospetta reazione avversa inserite nella RNF tra il 1 gennaio e il 31 dicembre 2013 sono state 3136*, con un importante aumento rispetto all'anno precedente. L'analisi è stata condotta per data di inserimento nel database nazionale. A livello regionale (Figura 1), si è registrato un incremento generalizzato del numero di segnalazioni in tutte le aziende sanitarie e ospedaliere con poche eccezioni in cui il numero di segnalazioni ha subito una lieve flessione come nel caso delle AUSL di Piacenza, Reggio Emilia e Ravenna. Da notare il cospicuo incremento di segnalazioni nelle AUSL di Modena e nelle AOSP di Parma e di Ferrara. Anche l'IRST di Meldola e lo IOR di Bologna hanno ottenuto risultati positivi nel corso del 2013. Da evidenziare che il marcato incremento del numero delle segnalazioni, che sembra perdurare anche nel 2014, (+15,2% nei primi 7 mesi del 2014 rispetto allo stesso periodo del 2013), sia in gran parte dovuto al progetto di farmacovigilanza attiva MEREAFaPS che coinvolge i pronto soccorsi regionali e ciò si nota anche dalla tipologia di farmaci e ADR segnalate. L'analisi delle segnalazioni per Area Vasta (Figura 2), indica una sostanziale sovrapposibilità della Area Vasta Emilia Nord (AVEN) e dell'Area Vasta Emilia Centro (AVEC) (seppur con una prevalenza della prima) nel contribuire alla farmacovigilanza regionale, mentre l'Area Vasta della Romagna (AVR) ha prodotto meno della metà delle segnalazioni rispetto alle altre due macro aree.

* Dato rilevato dall'ultimo accesso a VigiSegn effettuato il 26 giugno 2014.

Tabella 1. Segnalazioni per Regione: 2012 vs. 2013

Regione	2012	2013	Var. % 2013 vs. 2012	ADR x 100.000 ab.
Lombardia	11.692 (32)	13.472 (38)	15	138
Toscana	4453 (21)	4826 (25)	8	131
Piemonte	2106 (29)	3919 (32)	86	90
Campania	1838 (32)	4192 (25)	128	73
Emilia Romagna	1983 (32)	3136 (35)	58	72
Veneto	1409 (22)	3397 (25)	141	70
Calabria	462 (20)	1152 (31)	149	59
Friuli V. Giulia	365 (16)	619 (21)	70	51
Basilicata	186 (5)	289 (6)	55	50
Marche	392 (22)	466 (26)	19	30
Lazio	922 (27)	1656 (30)	80	30
Sicilia	797 (35)	1450 (33)	82	29
Puglia	1320 (18)	1053 (19)	-20	26
Liguria	203 (24)	386 (22)	90	25
Sardegna	197 (37)	369 (40)	87	22
P.A. Trento	166 (27)	116 (22)	-30	22
Valle d'Aosta	22 (27)	27 (30)	23	21
P.A. Bolzano	119 (16)	106 (24)	-11	21
Umbria	129 (34)	145 (44)	12	16
Molise	25 (40)	35 (31)	40	11
Abruzzo	325 (31)	143 (34)	-56	11
Totale*	31.323 (26)	43.832 (29)	40	73

*I numeri riportati in quest'ultima riga includono anche le segnalazioni per le quali non è specificata la Regione.

Figura 1. Segnalazioni per Azienda Sanitaria: 2012 vs. 2013

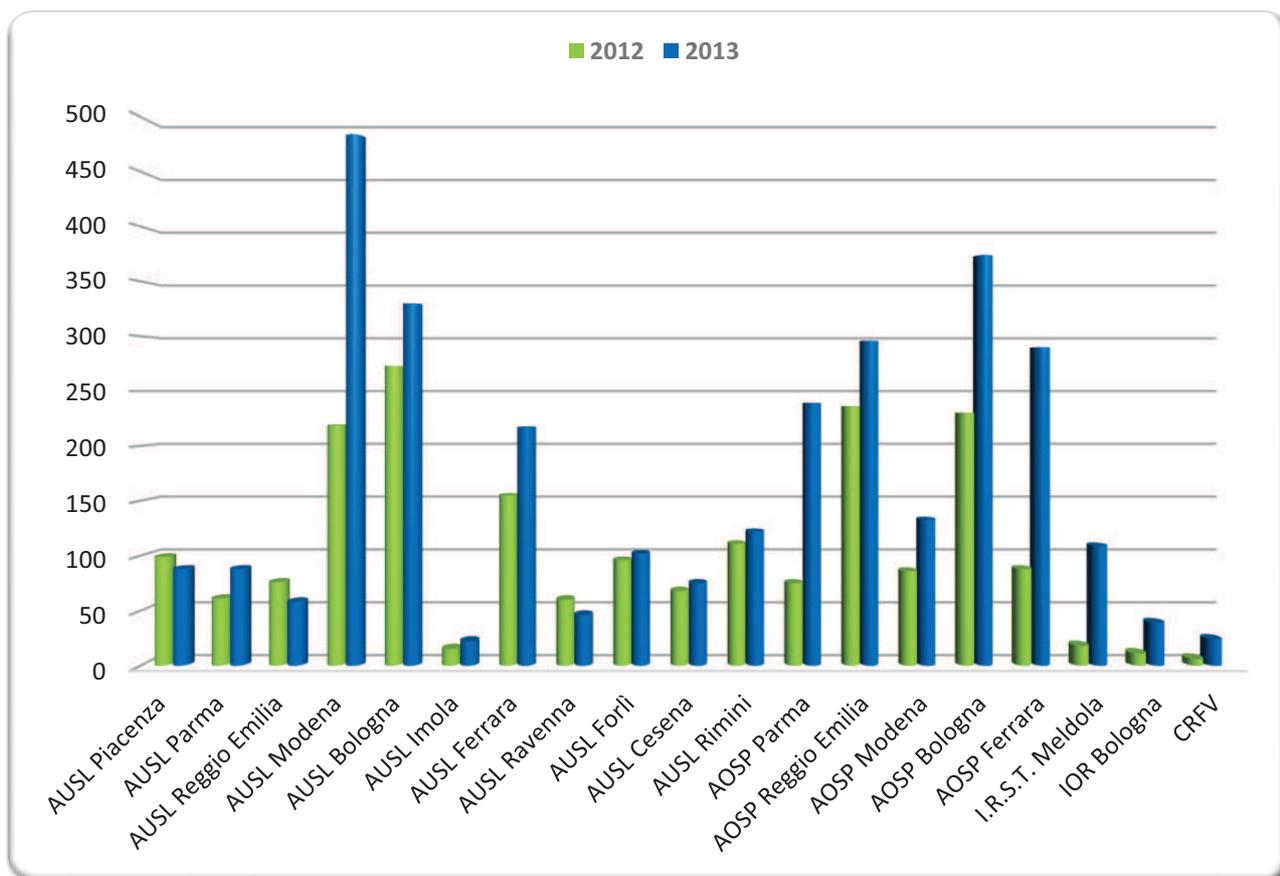
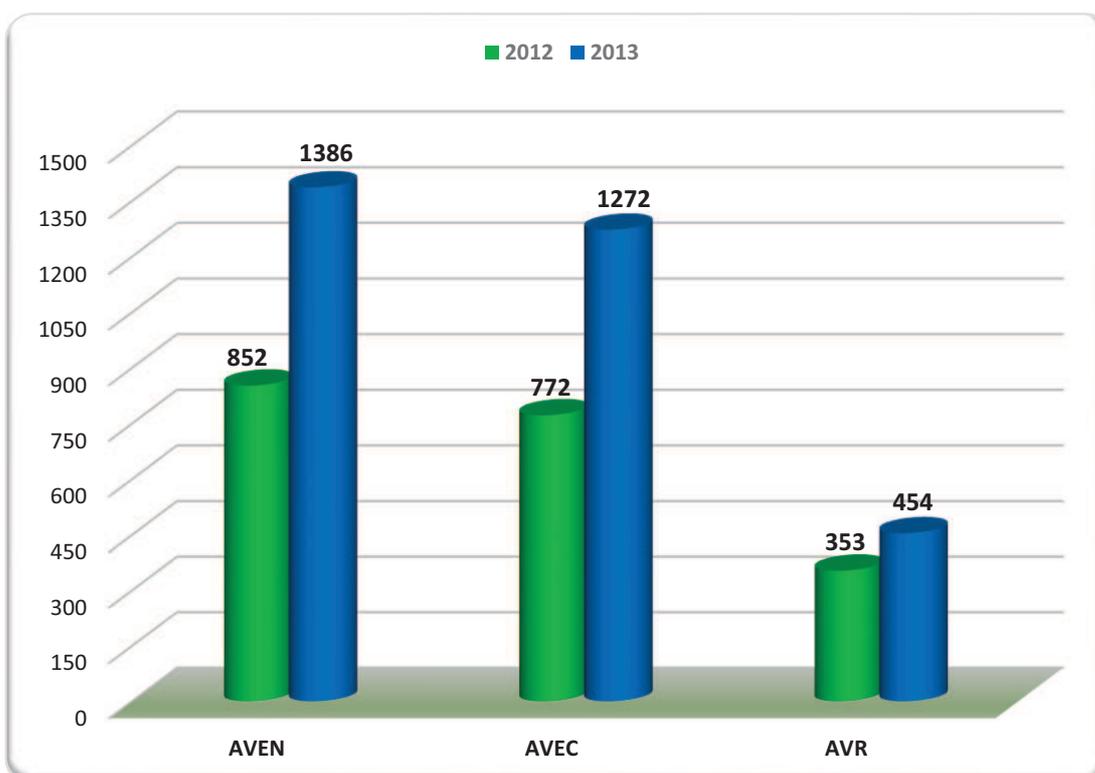
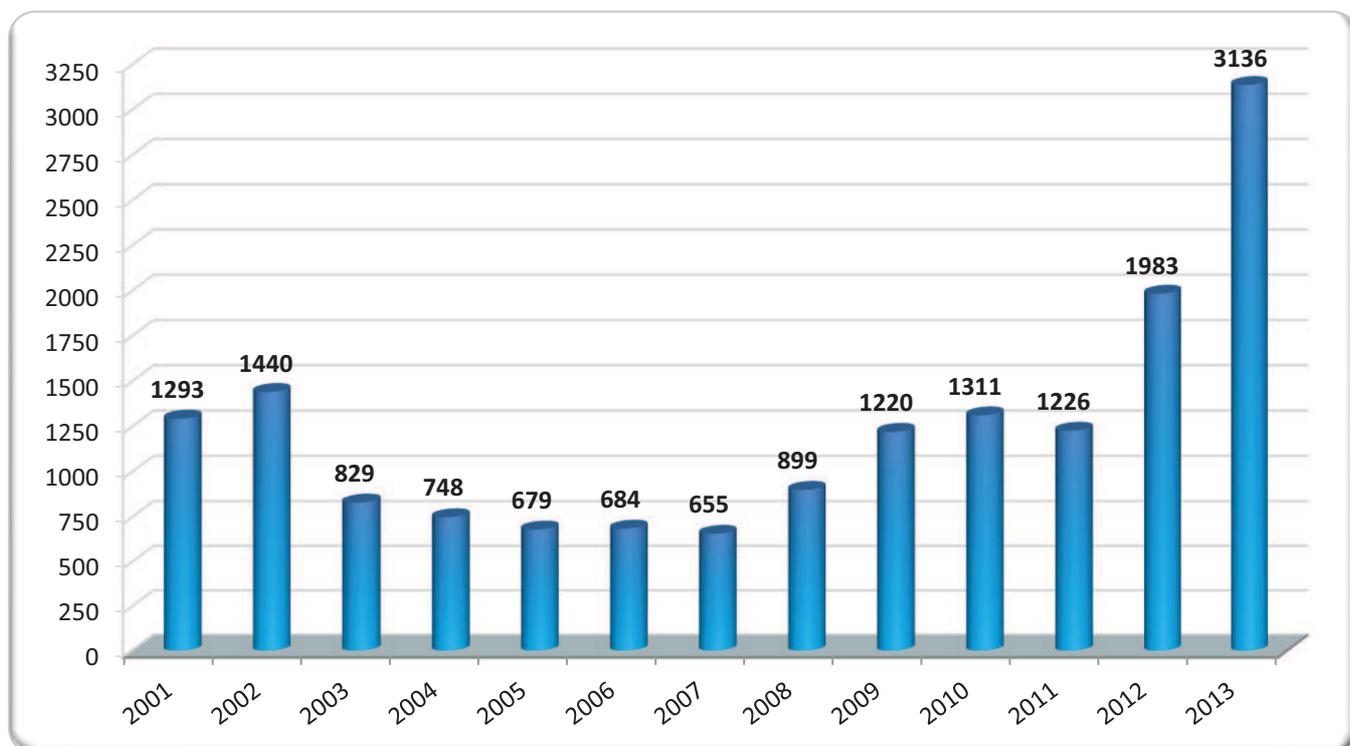


Figura 2. Segnalazioni per Area Vasta: 2012 vs. 2013



Nella Figura 3 è riportato l'andamento del numero di segnalazioni nella nostra Regione dal 2001 ad oggi. L'anno 2013 segna il massimo mai raggiunto in termini di segnalazioni, anche se i dati preliminari 2014 fanno prevedere un ulteriore incremento delle segnalazioni per l'anno in corso.

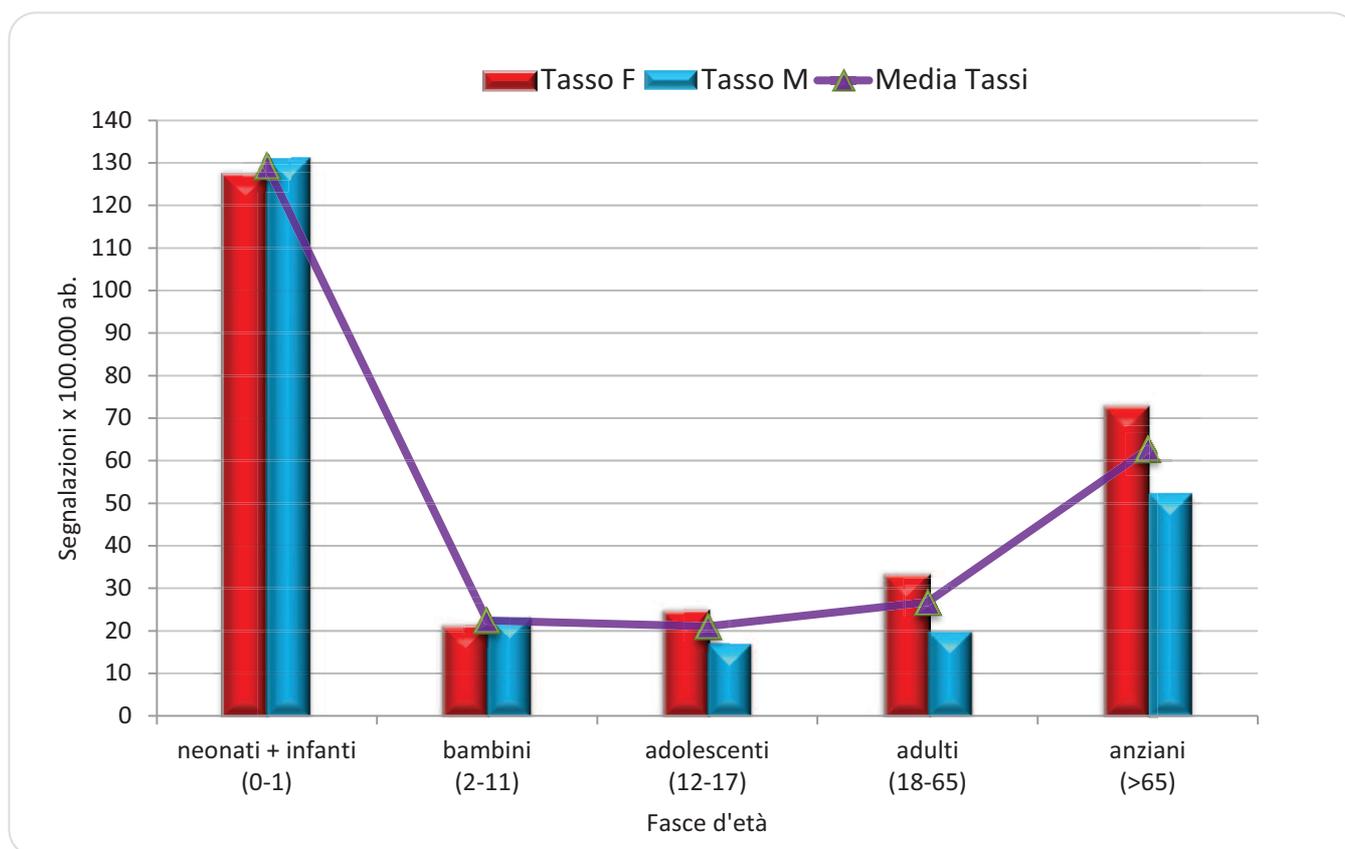
Figura 3. Andamento delle segnalazioni dal 2001 al 2013



Tasso delle segnalazioni per sesso ed età

L'andamento delle segnalazioni per sesso e fasce di età, tassato per la popolazione residente, evidenzia un alto numero di segnalazioni nei neonati e infanti, senza sostanziali variazioni tra maschi e femmine (Figura 4). Si tratta in larga parte di segnalazioni riguardanti vaccini, generalmente non gravi e provenienti in particolare dalle AUSL di Bologna e di Modena. Nelle fasce d'età successive si riscontra un tasso di segnalazione crescente con una preponderanza di segnalazioni riguardanti la popolazione femminile. Questi dati rispecchiano le classi di età maggiormente esposte a politerapie, con più alto rischio di interazioni farmacologiche e di comparsa di eventi avversi. La maggior segnalazione riguardante la popolazione femminile è di comune riscontro nella letteratura nazionale e internazionale ed è alla base della cosiddetta farmacovigilanza di genere, disciplina in forte sviluppo.

Figura 4. Tasso delle segnalazioni per sesso e fasce d'età



Fonte della segnalazione

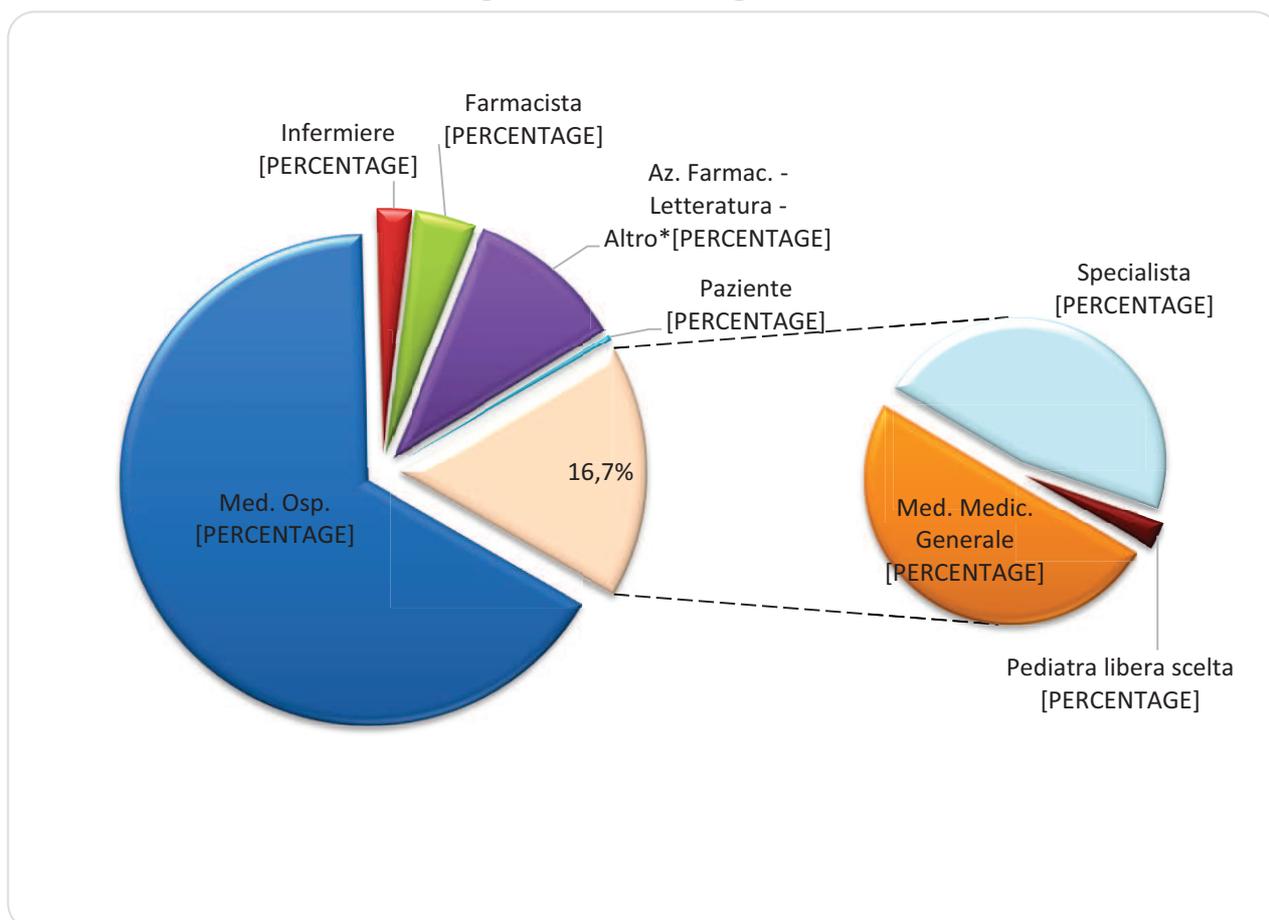
La Figura 5 riporta la suddivisione percentuale delle fonti di segnalazione per il 2013. Il contributo maggiore alla segnalazione spontanea è venuto, come negli ultimi anni, dai medici ospedalieri, con il 66,2%. I medici di medicina generale rappresentano l'8,4% della fonte di segnalazione con 263 schede. Farmacisti e infermieri si attestano al 4,0% e al 2,2%, rispettivamente. Il restante 9,7% corrisponde a schede in cui il tipo di segnalatore non è identificabile in quanto è stata barrata la casella "altro". Rispetto al 2012, è ulteriormente cresciuto il numero di segnalazioni provenienti dai medici ospedalieri e anche quello dei farmacisti e degli infermieri, mentre si conferma in calo quello dei medici di medicina generale (dal 10,7% del 2012 all'8,4% del 2013), degli specialisti (dal 10,7% al 7,8%) e dei pediatri di libera scelta (dallo 0,9% del 2012 a un trascurabile 0,5% del 2013). Il sempre maggiore contributo dei medici ospedalieri è da attribuire anche ai progetti di farmacovigilanza attiva svolti in ospedale, come nel caso dei progetti in oncologia e nei pronto soccorsi, tuttavia altri progetti che coinvolgono i medici di medicina generale non hanno portato a

risultati altrettanto eclatanti. Ancora molto bassa e in linea con l'anno precedente è la percentuale di schede compilate dai pazienti (0,3-0,4%). È probabile che occorra ancora un po' di tempo affinché la nuova legislazione europea sulla farmacovigilanza, incentrata anche sul contributo dei pazienti, sortisca il suo effetto sulla segnalazione. Tuttavia, a livello nazionale, il numero totale delle segnalazioni provenienti da pazienti è del 6%.

Il numero delle segnalazioni da farmacisti, prevalentemente ospedalieri, è raddoppiato rispetto all'anno precedente. Questo dato è incoraggiante ma comunque di molto inferiore al dato nazionale, pari al 16%.

La partecipazione degli infermieri alla segnalazione spontanea regionale è ancora molto bassa, anche se in leggera ripresa rispetto agli anni precedenti (2,2% nel 2013 vs 1,9% nel 2012 e 2,0% nel 2011), e comunque in linea con il dato nazionale (3%). In altre realtà internazionali, dove la cultura della farmacovigilanza è condivisa da tutte le figure professionali, l'apporto degli infermieri e di altri professionisti sanitari è notevole: a titolo di esempio valga il dato canadese riferito all'anno 2011, in cui i soli infermieri hanno prodotto il 12,9% delle segnalazioni, a cui si aggiunge il 15,9% effettuato degli altri professionisti sanitari (*Canadian Adverse Reaction Newsletter*, Volume 22(3), Luglio 2012).

Figura 5. Fonte di segnalazione



* Include le segnalazioni provenienti da dentisti, da professionisti del Centro antiveleni e delle Forze armate.

Tabella 2. Segnalazioni per fonte della segnalazione: 2012 vs. 2013

Segnalatore	2012 (%)	2013 (%)
Medico ospedaliero	62,8	66,2
Altro	/	9,7
MMG	10,7	8,4
Specialista	10,7	7,8
Farmacista	2,1	4,0
Infermiere	1,9	2,2
Pediatra Libera Scelta	0,9	0,5
Azienda Farmaceutica	/	0,5
Paziente	/	0,4
Letteratura	/	0,1
Centro anti-veleno	/	0
Forze armate	/	0

I tassi di segnalazione di ADR, rispetto al numero di abitanti e al numero di medici (Tabella 3), sono i seguenti:

- ✓ 70 ADR / 100.000 abitanti (4.471.104 abitanti);
- ✓ 23 ADR / 100 medici (13.535 medici).

Per quanto riguarda la percentuale di medici con almeno una segnalazione, vi è un'ampia variabilità tra le singole Aziende: si passa dal 2% per l'AUSL di Imola e di Ravenna, al 7% delle AUSL di Ferrara e Forlì, al 9% per l'AUSL di Modena. Giacché è improbabile che tali differenze siano riconducibili ad abitudini prescrittive diverse, il motivo probabilmente risiede nella scarsa attitudine individuale alla segnalazione spontanea. Molto più alte sono le percentuali dei medici ospedalieri con almeno una segnalazione: a livello regionale si registra un 7%, in linea con il valore dell'anno precedente (8%), che si discosta di poco dal valore ritenuto ottimale per un efficiente sistema di farmacovigilanza (10%).

Nel 2013, quindi, in Emilia-Romagna sono stati ampiamente superati i valori standard di tasso di segnalazione (≥ 30 segnalazioni / 100.000 abitanti) e di percentuale di gravità delle ADR ($\geq 30\%$ segnalazioni), con 70-72[†] segnalazioni ogni 100.000 e con il 35% di ADR gravi. Manca poco per raggiungere anche l'ultimo obiettivo, ossia il 10% dei medici con almeno una segnalazione.

[†]Il tasso di segnalazione calcolato a livello nazionale con i dati ISTAT della popolazione residente al gennaio 2013 differisce leggermente da quello calcolato con i dati di residenti regionali al gennaio 2013.

Tabella 3. Relazione segnalazioni/abitanti/medici

Azienda	Segnalazioni	Abitanti x AUSL*	Segnalazioni x 100.000 abitanti	Medici	Segnalazioni x 100 medici	Medici con almeno una segnalazione (%)
AUSL						
Modena	484	706.417	69	1587	30	9
Ferrara	217	358.116	61	742	29	7
Forlì	102	188.357	54	545	19	7
Bologna	330	870.507	38	2027	16	8
Rimini	122	335.331	36	921	13	5
Parma	88	447.251	20	724	12	4
Cesena	75	209.805	36	631	12	4
Piacenza	88	290.966	30	804	11	6
Reggio Emilia	58	535.869	11	969	6	4
Imola	22	133.408	16	377	6	2
Ravenna	46	395.077	12	1083	4	2
AOSP						
IRST						
IRCCS - Meldola	109	/	/	75	145	43
S. Anna Ferrara	290	/	/	473	61	17
S. Maria Nuova - RE	296	/	/	491	60	8
S. Orsola-Malpighi - BO	374	/	/	855	44	12
Univ. di Parma	239	/	/	616	39	12
Policlinico - Modena	133	/	/	434	31	7
IOR IRCCS - Bologna	39	/	/	181	22	3
Totale	31.365	4.471.104*	70	13.535	23	7

Le AUSL, e successivamente le AOSP, sono elencate in ordine decrescente in base al numero di segnalazioni per 100 medici.

*Dato Regionale provvisorio (al 1° gennaio 2013, fonte: <http://statistica.regione.emilia-romagna.it>)

§Per 24 schede di segnalazione il dato relativo all'Azienda sanitaria di provenienza risulta mancante.

Tabella 4. Relazione segnalazioni/posti letto per AOSP e AUSL
(in ordine decrescente rispetto alle segnalazioni)

	Segnalazioni	Posti letto	Segnalazioni/ 1000 posti letto
AOSP			
S.Orsola-Malpighi – BO	374	1584	236
S. Maria Nuova - RE	296	923	321
S. Anna - FE	290	704	412
Univ. di Parma	239	1218	196
Policlinico - Modena	133	667	199
IRST IRCCS - Meldola	109	66	1652
IOR IRCCS - Bologna	39	327	119
AUSL			
Modena	484	1439	336
Bologna	330	1818	182
Ferrara	217	721	301
Rimini	122	955	128
Forlì	102	614	166
Parma	88	413	213
Piacenza	88	875	101
Cesena	75	601	125
Reggio Emilia	58	753	77
Ravenna	46	1185	39
Imola	22	562	39

Gravità ed esiti delle ADR segnalate

Il 35% (n=1085) delle 3136 segnalazioni insorte nel 2013 ha riguardato eventi classificabili come gravi (Tabella 5). Il dato è in aumento rispetto all'anno precedente (32%) ed è superiore al valore medio nazionale del 29%. Il traguardo regionale è confortante, tuttavia esistono ancora ampi margini di miglioramento, infatti in Canada nel 2012 la percentuale di segnalazioni grave ha superato l'80%.

Non mancano differenze significative tra le varie aziende USL e ospedaliere, con le percentuali più elevate relative alle AUSL di Modena (57%), e di Piacenza (50%). In altre realtà regionali, i valori sono invece più contenuti, come nel caso delle AUSL di Parma (11%) e di Ferrara (15%).

Si ricorda la possibilità, da parte del Responsabile Aziendale o del Centro Regionale, di variare la gravità della segnalazione indicata dal segnalatore. Il GdL sull'analisi dei segnali ha concordato, per l'attribuzione della gravità, di fare riferimento ai criteri utilizzati nel progetto interregionale MEREAFaPS (Monitoraggio epidemiologico delle reazioni e degli eventi avversi a farmaci in Pronto Soccorso). In questo Progetto, l'accesso al Pronto Soccorso (PS) è stato considerato come ospedalizzazione in caso di:

- ricovero del paziente in reparto diverso dal PS,
- trattamento farmacologico i.m. o e.v. in PS,
- permanenza del paziente in PS per un periodo prolungato (4 ore) per necessità di trattamento farmacologico i.m. o e.v. e/o osservazione e non per tempi di attesa.

Oltre a quanto definito nell'ambito del progetto MEREAFaPS, va ricordato che una reazione è grave anche quando riporta un evento clinicamente rilevante a prescindere dalle conseguenze. Per facilitare questa valutazione, l'EMA ha pubblicato una lista di eventi considerati rilevanti (lista IME - Important Medical Event). La lista IME intende facilitare la classificazione delle sospette reazioni avverse da farmaci specificamente per quanto riguarda la gravità. I termini presenti nella lista IME sono riportati come Preferred Term (PT Name) nella terminologia MedDRA.

Qualora il Responsabile di FV riscontri una mancanza di coerenza tra quanto riportato nel campo "gravità" rispetto ai restanti campi della scheda, è tenuto a contattare il segnalatore per chiarire eventuali dubbi. Nel caso ciò non sia possibile, il CRFV può cambiare la segnalazione da "non grave" a "grave" (ma non viceversa) sulla base delle informazioni riportate nel modello cartaceo o informatico.

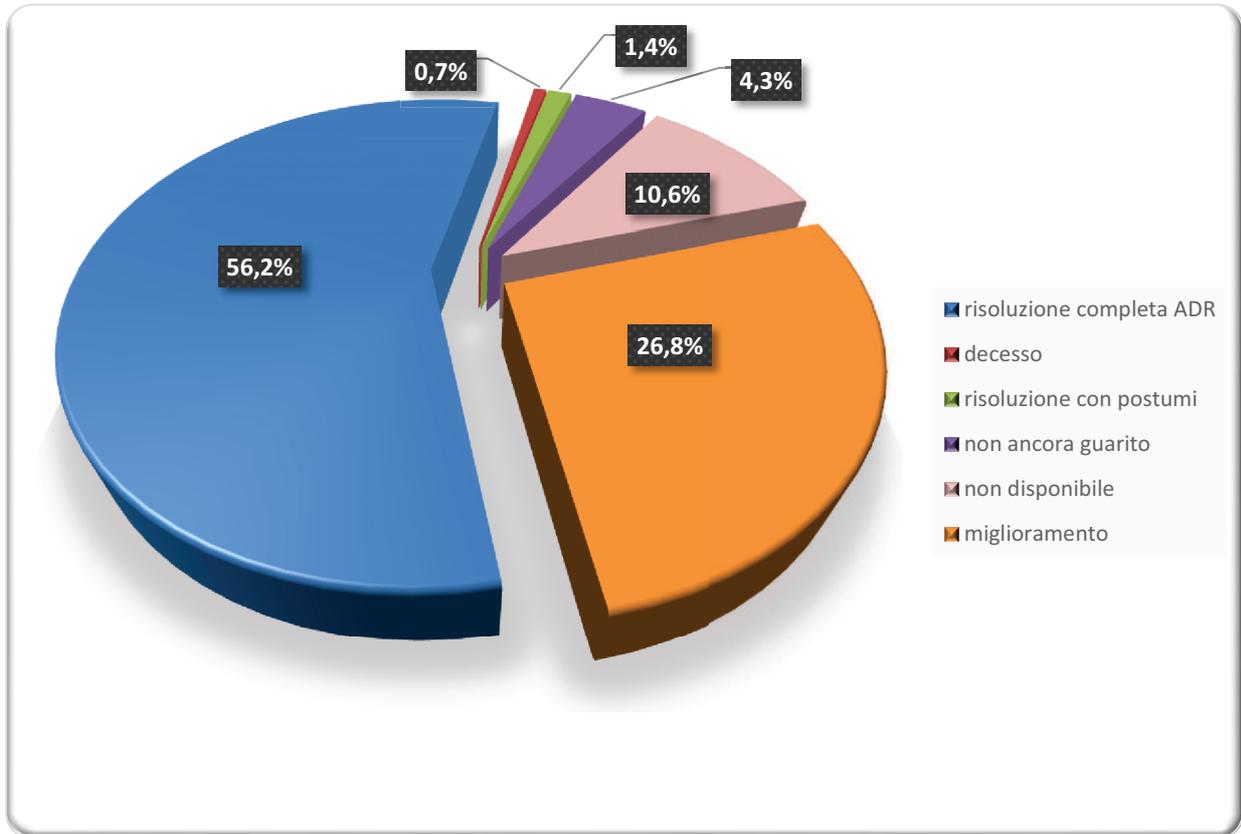
In merito agli esiti delle reazioni avverse segnalate, la Figura 6 evidenzia che la grande maggioranza delle ADR (il 56,2%) si è risolta completamente mentre il 26,8% è andato comunque incontro a miglioramento. Lo 0,7% ha comportato il decesso del paziente. Se, da un lato, il valore numerico è in assoluto molto contenuto, non bisogna dimenticare che in questo ambito, anche per implicazioni medico legali e personali, la sottosegnalazione è ancora molto elevata.

Tabella 5. Segnalazioni gravi e decessi

Azienda	Segnalazioni	Gravi (n. mortali)	% gravi
AUSL			
Modena	484	278 (3)	57
Bologna	330	92 (1)	28
Ferrara	217	33	15
Rimini	122	42	34
Forlì	102	49 (4)	48
Parma	88	10 (1)	11
Piacenza	88	44 (1)	50
Cesena	75	17 (1)	23
Reggio Emilia	58	14	24
Ravenna	46	19	41
Imola	22	4	18
AOSP/IRCCS			
S.Orsola-Malpighi - BO	374	143 (3)	38
S. Maria Nuova - RE	296	46 (2)	16
S.Anna - FE	290	120 (3)	41
Parma	239	114 (2)	48
Policlinico - Modena	133	21 (1)	16
IRST IRCCS - Meldola	109	24	22
IOR IRCCS. - Bologna	39	8	21
CRFV*	24	7 (1)	29
Emilia-Romagna	3136	1085 (23)	35

*Per queste schede di segnalazione il dato relativo all'azienda sanitaria di provenienza risulta mancante.

Figura 6. Esito delle ADR



Segnalazioni ad esito fatale

Nel 2013, sono stati segnalati 23 casi di reazioni avverse gravi che hanno portato al decesso del paziente, di cui 14 hanno coinvolto pazienti di sesso femminile. Questi rappresentano lo 0,7% di tutte le segnalazioni e poco oltre il 2% delle segnalazioni gravi (Tabella 5). Ad eccezione di un caso di suicidio in un paziente di 46 anni in trattamento con bromazepam e paroxetina e di un arresto cardiaco in una paziente di 28 anni, tutti gli altri si riferiscono a pazienti anziani (>65 anni), fino al caso di una paziente di 102 anni in trattamento con digossina.

In 15 casi, il segnalatore ha dichiarato che il decesso era da attribuire all'ADR oppure che l'ADR poteva aver contribuito.

Sono stati segnalati 3 casi di decesso in trattamento con vaccini antinfluenzali sebbene in un caso il segnalatore abbia dichiarato che il decesso non fosse da attribuire al vaccino e negli altri due il campo non era stato compilato.

Molte segnalazioni di decesso hanno riguardato esiti emorragici noti da warfarin, e il considerevole numero di segnalazioni è da attribuire in larga parte ai progetti di farmacovigilanza attiva in pronto soccorso.

Le restanti segnalazioni riguardano ADR note, da farmaci in uso da tempo e solo un caso di decesso viene attribuito al cabazitaxel, un nuovo farmaco antitumorale per il trattamento del carcinoma prostatico refrattario.

La Tabella 6 riassume le principali caratteristiche delle 23 segnalazioni ad esito fatale.

Tabella 6. Segnalazioni ad esito fatale

Azienda (data inserimento)	Età/Sesso	ADR	Principi attivi sospetti	Principi attivi concomitanti	Causa del decesso
USL di Modena (22/01/2013)	88/M	Sindrome di guillain-barre	Vaccino influenzale inattivato	/	/
USL di Piacenza (28/01/2013)	73/M	Arresto cardio-respiratorio	Mepivacaina	/	Dovuto alla reazione avversa
OSP di Parma (15/02/2013)	71/F	Ascesso polmonare, morte, shock settico	Etanercept	Prednisone	Dovuto alla reazione avversa
S. Maria Nuova -RE (23/02/2013)	64/F	Insufficienza multi-organo	Amiodarone	Acido acetilsalicilico, allopurinolo, bisoprololo, cefazolina, dobutamina, dopamina, furosemide, lansoprazolo, losartan, potassio	Dovuto alla reazione avversa
Centro Regionale Emilia Romagna (06/03/2013)	71/F	Debolezza muscolare, dermatite bollosa, dermatomiosite, disfagia, eritema, infezione da virus di epstein-barr	Vaccino influenzale inattivato	Vaccino influenzale pandemico	/
USL di Modena (08/03/2013)	65/M	Insufficienza multi-organo, insufficienza respiratoria, pancitopenia	Cabazitaxel	Lansoprazolo, prednisone	Dovuto alla reazione avversa
USL di Forlì (14/03/2013)	87/F	Afasia, alterazione dell'attenzione, astenia, disorientamento, emiplegia, emorragia cerebrale	Warfarin	Doxazosina, furosemide, levotiroxina, ramipril, salmeterolo/fluticasone, simvastatina	Il farmaco può avere contribuito
OSP di Modena (15/03/2013)	71/F	Debolezza muscolare, disfagia, eritema, eruzione cutanea	Vaccino influenzale inattivato, vaccino influenzale pandemico	/	Non dovuto al farmaco
OSP di Parma (24/04/2013)	81/F	Trombocitopenia	Enoxaparina	Aminoacidi/elettroliti/glucosio (destrosio) anidro, furosemide, gentamicina, metilprednisolone, pantoprazolo, potassio, sultamicillina	Non dovuto al farmaco
USL di Parma (09/05/2013)	46/M	Cefalea, suicidio riuscito	Bromazepam, paroxetina	/	/
S. Orsola-Malpighi - BO (20/05/2013)	70/F	Emorragia cerebrale, epilessie	Alteplasi	/	Dovuto alla reazione avversa

Azienda (data inserimento)	Età/Sesso	ADR	Principi attivi sospetti	Principi attivi concomitanti	Causa del decesso
USL Forlì (29/05/2013)	82/F	Coma, emorragia cerebrale, sincope	Warfarin	Allopurinolo, ferroso solfato, gabapentin, omeprazolo, perindopril, rosuvastatina, verapamil	Il farmaco può avere contribuito
Arcispedale S. Anna - FE (30/05/2013)	84/M	Coma, emorragia cerebrale	Warfarin	/	/
USL di Forlì (30/05/2013)	87/F	Afasia, emiparesi, emorragia del tronco encefalico	Warfarin	Bisoprololo, furosemide, oxicodone/paracetamolo, ramipril, ranitidina	Il farmaco può avere contribuito
USL di Bologna (13/06/2013)	86/F	Ematuria	Enoxaparina	Metoprololo, pantoprazolo, ramipril	/
USL di Modena (14/06/2013)	89/M	Agranulocitosi, iperpiressia, sepsi	Olanzapina	Acido valproico, warfarin	Dovuto alla reazione avversa
S. Orsola-Malpighi - BO (20/09/2013)	86/M	Cefalea, emorragia cerebellare, sopore, vomito a getto	Warfarin	Amlodipina, calcitriolo, carvedilolo, febuxostat, furosemide, metilprednisolone, metolazone, paracetamolo, tramadolo	Il farmaco può avere contribuito
USL di Forlì (02/10/2013)	102/F	Bradiaritmia, convulsione, tossicità ad agenti vari	Digossina	Insulina	Il farmaco può avere contribuito
Arcispedale S. Anna - FE (26/11/2013)	28/F	Abuso di farmaci, arresto cardiaco	Metadone	/	Il farmaco può avere contribuito
Arcispedale S. Anna - FE (26/11/2013)	78/F	Emorragia cerebrale	Warfarin	Acido acetilsalicilico, bisoprololo, furosemide, insulina, levotiroxina, pantoprazolo, sodio	Il farmaco può avere contribuito
S. Maria Nuova -RE (30/11/2013)	79/F	Astenia, neutropenia	Carboplatino	/	/
S. Orsola-Malpighi - BO (19/12/2013)	74/M	Insufficienza renale acuta, polmonite da pseudomonas, sepsi	Everolimus	Ciclosporina, prednisone	Il farmaco può avere contribuito
USL di Cesena (30/12/2013)	66/M	Insufficienza respiratoria	Cisplatino, gemcitabina	/	Il farmaco può avere contribuito

Qualità delle segnalazioni e attribuzione del nesso di causalità

Grazie al continuo miglioramento della qualità delle segnalazioni e alle modalità con cui le schede devono essere inserite in RNF per poter concludere la procedura stessa (tutte le informazioni rilevanti ai fini dell'attribuzione del nesso di causalità devono essere inserite), per tutte le schede di segnalazione è stato possibile valutare la relazione causale secondo gli algoritmi di Naranjo (per i farmaci) e OMS (per i vaccini). Per i dati sui vaccini si rimanda al rapporto regionale di sorveglianza dei vaccini redatto dal Settore di Vaccinovigilanza del CRFV e al rapporto annuale di sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia redatto dall'AIFA con la collaborazione dei CRFV.

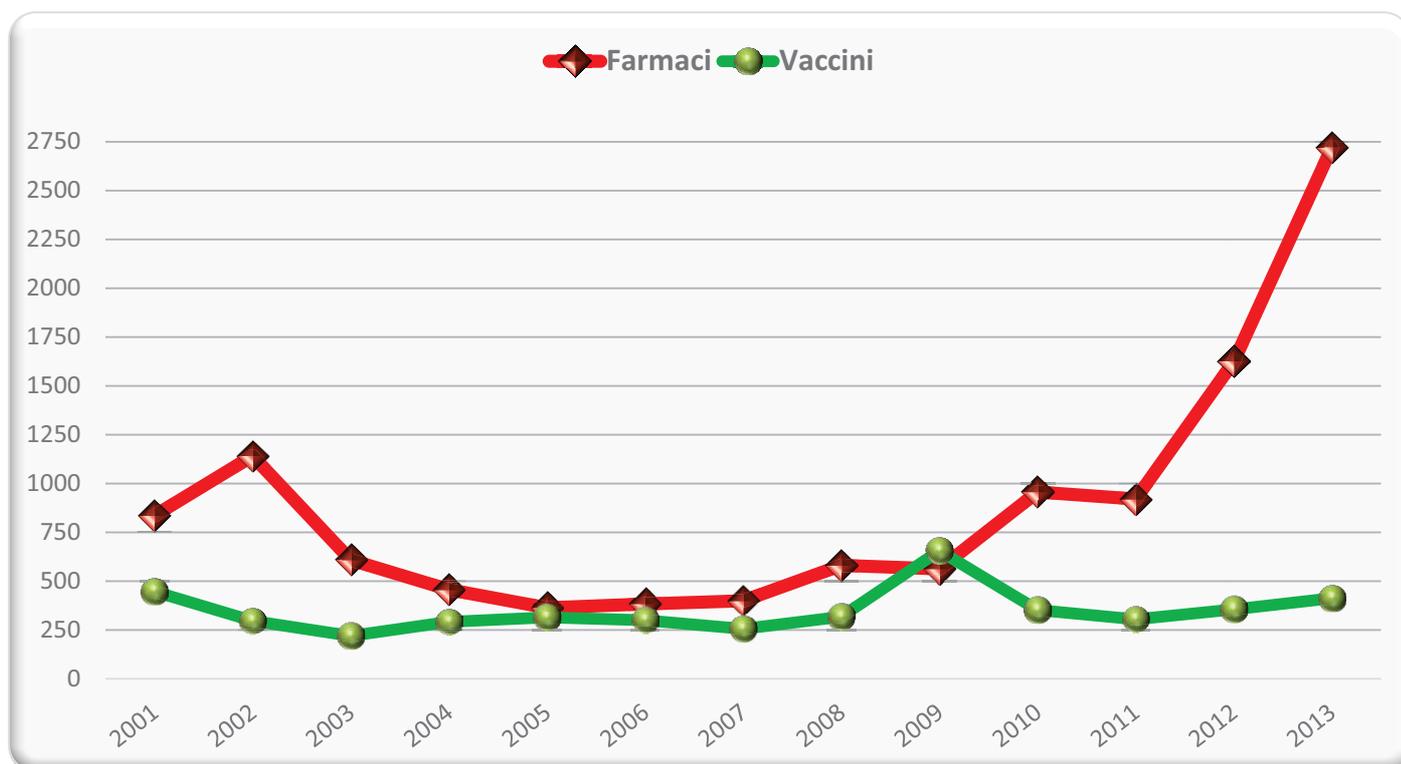
Nel corso del 2013, per 22 segnalazioni su 2724 il nesso di causalità secondo Naranjo è risultato "altamente probabile". Come prevedibile, la maggior parte dei nessi di causalità ricade nella categoria "probabile" e "possibile". Trascurabile il numero di segnalazioni dubbie.

Segnalazioni da vaccini

Nel 2013, sono pervenute 412 schede di segnalazione di AEFI (*Adverse Event Following Immunisation*) da vaccini (vs 356 nel 2012), che rappresentano il 13,1% del totale delle segnalazioni (rispetto al 17,9% del 2012 e al 25% del 2011). Si è quindi osservato un aumento modesto del numero di segnalazioni da vaccini, tuttavia la percentuale si riduce sempre più anche per il forte aumento delle segnalazioni di ADR da farmaci.

La Figura 7 mostra l'andamento del numero di segnalazioni da vaccini e da farmaci dal 2001 al 2013. Dopo il 2009, il numero di segnalazioni da vaccini si è stabilizzato entro un intervallo di 350-400 segnalazioni mentre la differenza con le segnalazioni da farmaci ha ormai raggiunto valori significativi e continuamente crescenti. Si ricorda infine che, presso l'AIFA, è stato istituito un GdL appositamente pensato per il monitoraggio della sicurezza dei vaccini, a cui partecipano anche esperti della Regione Emilia-Romagna, con annessa analisi dei segnali e reportistica specifica.

Figura 7. Andamento delle segnalazioni per farmaci e vaccini nel periodo 2001-2013



I vaccini più segnalati con le relative percentuali di segnalazioni gravi sono riportati nella Tabella 7. Ai primi 3 posti troviamo il vaccino pneumococcico polisaccaridico 13valente (156 segnalazioni, di cui 20 gravi), il vaccino esavalente (154 segnalazioni, di cui 21 gravi) e il vaccino difterico/pertossico/poliomielitico/tetanico (76 segnalazioni, di cui 5 gravi). Con le dovute eccezioni, per i vaccini si tratta molto spesso di AEFI note e non gravi, quali reazioni locali relative al sito di somministrazione (edema, dolore, rossore, tumefazione) e reazioni sistemiche (orticaria, esantema). Solo in pochi casi le AEFI sono gravi (es. AEFI a carico del sistema nervoso centrale, quali crisi convulsive), di cui 2 a esito letale nel 2013 da vaccino antinfluenzale già descritte nel paragrafo precedente.

Tabella 7. Vaccini con maggior numero di segnalazioni

Vaccino	Segnalazioni	Gravi (%)
Pneumococcico polisaccaridico coniugato 13valente adsorbito	156	20 (13)
Difterico/epatitico b ricombinante/haemofilus influenzae b coniugato e adiuvato/pertossico acellulare/poliomielitico inattivato/tetanico	154	21 (14)
Difterico/pertossico/poliomielitico/tetanico	76	5 (7)
Morbillo/parotite/rosolia	52	14 (27)
Difterico adsorbito/tetanico adsorbito	23	2 (9)
Meningococcico gruppo c coniugato con tossoide difterico	19	10 (53)
Papillomavirus umano (tipi umani 6, 11, 16, 18)	18	2 (11)
Epatite b da dna ricombinante	15	3 (20)
Influenzale inattivato	14	9 (64)
Difterico adsorbito/pertossico adsorbito/tetanico adsorbito	13	4 (31)
Influenzale virione split inattivato	11	1 (9)
Tetanico adsorbito	9	2 (22)
Pneumococcico	7	1 (14)

Per maggiori dettagli sui vaccini si rimanda al rapporto regionale di sorveglianza dei vaccini a cura del Settore di Vaccinovigilanza del CRFV e al rapporto annuale di sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia redatto dall'AIFA con la collaborazione del CRFV.

Segnalazioni da farmaci

Il maggior numero di segnalazioni nel corso del 2013 ha riguardato l'associazione amoxicillina/acido clavulanico con 107 schede, di cui la metà gravi. Lo stesso farmaco nel 2012 si era classificato al quarto posto. Al secondo posto troviamo l'antitumorale oxaliplatino con 82 segnalazioni (29% gravi); l'oxaliplatino passa al secondo posto dal sesto del 2012. Segue il warfarin con 82 segnalazioni, di cui il 61% gravi, mentre l'anno scorso era sedicesimo. Scorrendo la graduatoria troviamo al nono posto il clopidogrel con 55 segnalazioni, di cui 22 gravi. Il clopidogrel era stato il primo farmaco per numero di segnalazioni nel 2012 e queste avevano riguardato prevalentemente le sue forme equivalenti. Tale fenomeno si è osservato anche nel corso del 2013 ed è oggetto di ulteriori approfondimenti. La lenalidomide, che era risultata al secondo posto nel 2012, si classifica decima con 54 segnalazioni, di cui il 17% gravi: la bassa percentuale di segnalazioni gravi per questo farmaco è da ricondurre alla sua presenza tra i farmaci con registro AIFA e con l'obbligo di segnalare qualsiasi aspetto di tossicità nel follow-up dei pazienti trattati. Il mezzo di contrasto iomeprolo, tradizionalmente ai primi posti per numero di segnalazioni, era primo nel 2012, è il dodicesimo farmaco con più segnalazioni di cui il 21% gravi. Da evidenziare anche il vemurafenib, al ventitreesimo posto con 32 segnalazioni di cui il 25% gravi. Si tratta di un nuovo farmaco indicato per i casi di melanoma metastatico inoperabile che nella graduatoria 2012 era oltre il venticinquesimo posto. Per questo farmaco, come per gran parte degli antitumorali nelle prime posizioni, la motivazione dell'alto numero di segnalazioni è da ricercare nei progetti di farmacovigilanza attiva a livello oncologico. Allo stesso modo, le molte segnalazioni per l'amoxicillina/acido clavulanico, per il warfarin e altri farmaci di uso consolidato, è evidente l'influenza dei progetti di farmacovigilanza in pronto soccorso.

Nella Tabella 8 è riportata la graduatoria completa dei farmaci più segnalati con dettaglio del numero e della percentuale di ADR gravi, mentre la Tabella 9 elenca le ADR oggetto delle segnalazioni.

Tabella 8. Farmaci con maggior numero di segnalazioni

Farmaco	Segnalazioni	Gravi (%)
Amoxicillina triidrato/potassio clavulanato	107	54 (50)
Oxaliplatino	82	24 (29)
Warfarin	82	50 (61)
Paclitaxel	81	17 (21)
Letrozolo	67	3 (4)
Carboplatino	60	16 (27)
Ketoprofene	60	35 (58)
Fluorouracile	58	18 (31)
Clopidogrel	55	12 (22)
Lenalidomide	54	9 (17)
Gemcitabina	53	11 (21)
Iomeprolo	53	11 (21)
Amoxicillina	48	18 (38)
Docetaxel	45	12 (27)
Ibuprofene	43	27 (63)
Cisplatino	40	14 (35)
Acido acetilsalicilico	39	15 (38)
Paracetamolo	39	25 (64)
Capecitabina	38	12 (32)
Tramadolo	37	14 (38)
Quetiapina	35	18 (51)
Paracetamolo/codeina	34	14 (41)
Vemurafenib	32	8 (25)
Olanzapina	30	14 (47)
Levofloxacina	29	18 (62)
Anastrozolo	29	5 (17)
Ciprofloxacina	26	7 (27)
Etoposide	25	9 (36)
Cetuximab	24	5 (21)
Ceftriaxone	23	12 (52)
Lorazepam	23	18 (78)
Irinotecan	22	9 (41)
Infliximab	21	8 (38)
Amoxicillina/acido clavulanico	20	7 (35)
Enoxaparina	20	5 (25)
Bevacizumab	19	9 (47)
Rivastigmina	18	1 (6)
Donepezil	18	3 (17)

Farmaco	Segnalazioni	Gravi (%)
Ciclofosfamide	18	8 (44)
Interferone alfa	17	8 (47)
Paroxetina	17	8 (47)
Leflunomide	16	2 (12)
Risperidone	16	9 (56)
Everolimus	16	11 (69)
Etanercept	16	3 (19)
Diclofenac	16	10 (62)
Trastuzumab	16	6 (38)
Bortezomib	15	2 (13)
Claritromicina	15	8 (53)
Fentanil	15	3 (20)
Nimesulide	15	9 (60)
Sodio	15	5 (33)
Sorafenib	15	3 (20)
Alprazolam	14	12 (86)
Ribavirina	14	5 (36)
Allopurinolo	13	8 (62)
Atazanavir	13	2 (15)
Doxorubicina	13	7 (54)
Lansoprazolo	12	5 (42)
Metformina	12	10 (83)
Sunitinib	12	5 (42)
Vinorelbina	12	3 (25)
Afatinib	11	0
Emtricitabina/tenofovir disoproxil	11	1 (9)
Ramipril	11	6 (55)
Efavirenz	10	0
Zolpidem	10	4 (40)
Amiodarone	10	8 (80)
Azitromicina	10	6 (60)
Furosemide	10	8 (80)
Ioversolo	10	2 (20)
Isosorbide	10	2 (20)
Metotrexato	10	3 (30)
Rituximab	10	5 (50)
Atorvastatina	10	1 (10)

Tabella 9. Principali ADR da farmaci con maggior numero di segnalazioni

Farmaco	ADR (secondo la terminologia MedDRA)
Amoxicillina triidrato/potassio clavulanato	Agitazione, aritmia, broncospasmo, capogiro, cheilite, dermatite allergica, diarrea, disfonia, dispnea, disturbo orofaringeo, dolore addominale, edema (palato, bocca, faccia, faringe, lingua, labbra), epatite acuta, eritema, eritema della faringe, eritema multiforme o polimorfo, eruzione cutanea, esantema maculo-papulare, esantema pruriginoso, iperemia, iperemia della mucosa, ipersensibilità, ipersensibilità a farmaci, ipotensione, malessere, orticaria, orticaria papulosa, parestesia, perdita di coscienza, piressia, pre-sincope, prurito, prurito generalizzato, reazione anafilattica, reazione avversa da farmaci, reazione della cute, rossore, sensazione di bruciore della cute, shock anafilattico, sincope, starnuto, tachicardia, tosse, transaminasi aumentate, vomito.
Oxaliplatino	Agitazione, alanina amminotrasferasi aumentata, appetito ridotto, arresto respiratorio, astenia, broncospasmo, diarrea, disfagia, dispnea, dolore (addominale, agli arti, dorsale, in sede di iniezione, toracico), edema (lingua, labbra), ematotossicità, eritema, eritema in sede di infusione, eruzione cutanea, fastidio al torace, fastidio epigastrico, formicolio, infarto intestinale, insufficienza respiratoria, iperidrosi, iperpiressia, ipersensibilità, ipotensione, neurotossicità, neutropenia, parestesia, rossore, sentire caldo, stravasato, trombocitopenia, vomito.
Warfarin	Afasia, alterazione dell'attenzione, anemia, anemia emorragica, angioedema, appetito ridotto, astenia, aumento del rapporto internazionale normalizzato, bradicardia, capogiro, cecità monolaterale, cefalea, coma, disartria, disorientamento, dispnea, dolore (addominale superiore, agli arti), ematemesi, ematoma, ematoma spontaneo, ematuria, emiparesi, emiplegia, emorragia (cerebrale, gastrointestinale), epilessie, epistassi, ictus emorragico, ipotensione, melena, pre-sincope, shock emorragico, sincope, sopore, stato confusionale, tossicità ad agenti vari, vertigine, vomito.
Paclitaxel	Agitazione, anemia, astenia, broncospasmo, cefalea, diarrea, disestesia, disfagia, dispnea, dolore, dolore (addominale superiore, dorsale, toracico), edema (faccia, periferico), edema polmonare acuto, eritema, eritema in sede di iniezione, insufficienza respiratoria acuta, intolleranza a farmaco, iperbilirubinemia, ipersensibilità, nausea, neuropatia periferica, neurotossicità, neutropenia, neutropenia febbrile, parestesia, parestesia orale, rossore, rottura vascolare, sentire caldo, sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare, stomatite, stravasato, sudore freddo.
Letrozolo	Alopecia, alterazione dell'attenzione, appetito ridotto, artralgia, astenia, bocca secca, capogiro posturale, cefalea, cistite, compromissione della visione, coordinazione anormale, costipazione, dermatite, diarrea, dispepsia, dispnea, distensione dell'addome, disuria, dolore (addominale, agli arti), edema periferico, eritema, eruzione cutanea, ipercloridria, ipersensibilità, malessere, mialgia, nausea, orticaria, prurigo, prurito, prurito generalizzato, tachicardia, vampata di calore, vertigine, visione offuscata, vomito.

Farmaco	ADR (secondo la terminologia MedDRA)
Carboplatino	Agitazione, anemia, angioedema, appetito ridotto, aritmia, astenia, brividi, bronchite, broncospasmo, conati di vomito, diarrea, disestesia, disfagia, dispnea, dolore addominale, edema (faccia, periferico), eritema, fastidio al torace, iperidrosi, ipersensibilità, nausea, neutropenia, pancitopenia, prurito, rossore, sentire caldo, trombocitopenia, vomito.
Ketoprofene	Angioedema, ansia, broncospasmo, crisi asmatica, dermatite allergica, disfagia, disfonia, dispnea, dolore addominale, edema (palato, pene, bocca, faccia, faringe, laringe, lingua, labbra, palpebre), eritema, eruzione cutanea, ipersensibilità, nausea, orticaria, prurito, prurito generalizzato, tensione della gola, vomito.
Fluorouracile	Agitazione, alanina amminotrasferasi aumentata, angina pectoris, angioedema, appetito ridotto, astenia, bronchite, costipazione, diarrea, dolore (addominale, agli arti, in sede di infusione), ematoma in sede di infusione, emoglobinemia, eritema, flebite, infiammazione della mucosa, neutropenia, neutropenia febbrile, parestesia, piressia, stravaso, trombocitopenia, vomito.
Clopidogrel	Agitazione, anemia, angina pectoris, appetito ridotto, artralgia, astenia, attacco ischemico transitorio, cefalea, costipazione, dermatite, dermatite allergica, diarrea, dispepsia, dispnea, disturbo della motilità gastrointestinale, dolore addominale, edema della lingua, epistassi, eritema, eruzione cutanea, malessere, nausea, orticaria, prurito, prurito generalizzato.
Lenalidomide	Anemia, astenia, carcinoma dell'intestino tenue, costipazione, diarrea, dispnea da sforzo, edema locale, eruzione cutanea, infezione delle vie urinarie, melanoma maligno in situ, nausea, neutropenia, orticaria, pancitopenia, parestesia, piressia, polmonite, prurito, spasmi muscolari, trombocitopenia.
Gemcitabina	Acidosi metabolica, anemia, appetito ridotto, astenia, diarrea, disgeusia, dispnea, dolore addominale, emoglobinemia, eritema, flebite, insufficienza cardiaca, insufficienza respiratoria, iperidrosi, ipersensibilità, leucopenia, malessere, nausea, neutropenia, neutropenia febbrile, polmonite, trombocitopenia, vomito.
Iomeprolo	Allergia a mezzo di contrasto, cianosi, conati di vomito, dermatite allergica, disfonia, dispnea, dolore toracico, edema (faccia, faringe, laringe, labbra, in sede di iniezione), eritema, eruzione cutanea, ipotensione, orticaria, prurito, reazione a mezzo di contrasto, rinite, sensazione di soffocamento, shock anafilattico, tosse, vomito.
Amoxicillina	Anemia emolitica, angioedema, astenia, dermatite allergica, dermatite bollosa, dermatite esfoliativa, diarrea, dispnea, dolore addominale, edema (palato, faccia, faringe, lingua, labbra), epatite acuta, eritema, eruzione cutanea generalizzata, esantema maculo-papulare, iperemia, ipersensibilità, ipersensibilità a farmaci, malessere, orticaria, orticaria papulosa, prurito, prurito generalizzato, reazione della cute, shock anafilattico, vomito.

Farmaco	ADR (secondo la terminologia MedDRA)
Docetaxel	Appetito ridotto, astenia, broncospasmo, candidiasi orale, dermatite bollosa, diarrea, dispepsia, dispnea, dolore (addominale, dorsale, toracico, toracico muscolo-scheletrico), edema della faccia, eritema, fastidio al torace, infiammazione della mucosa, ipersensibilità, leucopenia, neutropenia, neutropenia febbrile, rossore, sentire caldo, shock anafilattico, sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare, stato confusionale.
Ibuprofene	Abuso di farmaci, acidosi metabolica, angioedema, capacità psicomotorie compromesse, congiuntivite, diarrea, disfonia, dispepsia, dispnea, dolore addominale, edema (congiuntivale, palato, faccia, labbra, palpebre, periorbitale), ematemesi, ipotermia, nausea, orticaria, orticaria papulosa, prurito, prurito generalizzato, vomito.
Cisplatino	Anemia, appetito ridotto, astenia, broncospasmo, conati di vomito, congiuntivite, disgeusia, dispnea, dolore orofaringeo, infiammazione della mucosa, insufficienza cardiaca, insufficienza nella funzione renale, insufficienza respiratoria, ipersensibilità, nausea, neutropenia, neutropenia febbrile, peso diminuito, trombocitopenia, vomito.
Acido acetilsalicilico	Anemia, astenia, broncospasmo, crisi asmatica, disartria, dispnea, disturbo dell'equilibrio, dolore addominale superiore, edema (faccia, faringe, lingua, labbra, palpebre), ematochezia, ematuria, emorragia, epistassi, eritema, ipersensibilità a farmaci, orticaria, pre-sincope, prurito, shock anafilattico, ulcera duodenale, ulcera duodenale con emorragia.
Paracetamolo	Alterazione del colore dei denti, autolesionismo intenzionale, capogiro, cefalea, dispnea, dolore (addominale, agli arti), edema (palato, faringe, labbra, palpebre, oculare, periorbitale), epistassi, eritema, eruzione cutanea, esantema eritematoso, nausea, orticaria, perdita di coscienza, prurito, prurito generalizzato, reazione anafilattoide, sentirsi nervoso, sovradosaggio intenzionale, tachicardia, vomito.
Capecitabina	Anemia, appetito ridotto, artralgia, astenia, danno renale, diarrea, dispnea da sforzo, dolore toracico, ematotossicità, granuloma piogenico, infarto intestinale, infarto miocardico acuto, infiammazione della mucosa, iperbilirubinemia, iperpigmentazione della cute, neutropenia, parestesia, patologia gastrointestinale, sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare, trombocitopenia, vomito.
Tramadolo	Allucinazione, ansia, appetito ridotto, astenia, bocca secca, capogiro, cefalea, claustrofobia, conati di vomito, crisi ipertensiva, debolezza muscolare, dispepsia, disturbo dell'equilibrio, dolore (addominale superiore, toracico), faringite, iperidrosi, malessere, nausea, pre-sincope, prurito, vertigine, vomito, vomito procedurale.
Quetiapina	Abuso di farmaci, Agitazione, Allucinazione, Ansia, Aprassia, Astenia, bradifrenia, cefalea, cefalea da sospensione di farmaco, coma, dispnea, distasia, eruzione cutanea, farmaco inefficace, gozzo, incontinenza fecale, insonnia, insufficienza respiratoria.
Paracetamolo/codeina	Allucinazione, appetito ridotto, astenia, capogiro, dispepsia, dispnea, dolore addominale, dolore dorsale, edema (palato, faccia, labbra), eritema, eritema multiforme o polimorfo, esoftalmo, iperidrosi, malessere, nausea, orticaria, parestesia, pre-sincope, prurito, prurito generalizzato, sincope, vomito.

Farmaco	ADR (secondo la terminologia MedDRA)
Vemurafenib	Appetito ridotto, artralgia, astenia, cheratoacantoma, cheratodermia palmoplantare, creatinina ematica aumentata, dermatite, dolore addominale superiore, edema delle labbra, emorragia del retto, eritema, eruzione cutanea, follicolite, infiammazione della mucosa, mancanza di eiaculazione, nausea, piressia, prurito, reazione di fotosensibilità, sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare.
Olanzapina	Aggressione, agitazione, agranulocitosi, allucinazione, alterazione del sonno, bradifrenia, comportamento evitante la socialità, delirio, diarrea, disorientamento, distensione dell'addome, effetto farmacologico diminuito, eruzione cutanea, farmaco inefficace, insonnia, irrequietezza, nausea, scompenso psichiatrico, stato confusionale, vomito.
Anastrozolo	Agitazione, angioedema, appetito ridotto, artralgia, artropatia, astenia, capogiro, cefalea, costipazione, dermatite, distensione dell'addome, dolore, dolore (addominale superiore, agli annessi uterini, agli arti, gengivale), eritema, insonnia, nausea, prurito, stato confusionale, vomito.
Levofloxacin	Acuità visiva ridotta, agitazione, alterazione dell'andatura, artralgia, broncospasmo, cefalea, crisi asmatica, disfagia, disfonia, dispnea, dolore (agli arti, oculare, tendineo), edema (palato, tratto respiratorio, faccia, lingua, labbra), eritema, eruzione cutanea generalizzata, mialgia, nausea, prurito, tendinite, vomito.
Ciprofloxacina	Acidosi metabolica, aumento del rapporto internazionale normalizzato, debolezza muscolare, disfagia, dislalia, disorientamento, dispnea, dissenteria, disturbo della parola, dolore addominale superiore, edema, edema (lingua, labbra), eritema, eruzione cutanea, flebite, ipotensione, piressia, prurito, sopore.
Etoposide	Anemia, aplasia midollare febbrile, appetito ridotto, aritmia, astenia, bronchite, dispnea, dolore (addominale superiore, orofaringeo, toracico), flebite, iperidrosi, ipersecrezione delle vie aeree superiori, ipersensibilità, ipotensione, malessere, nausea, neutropenia, neutropenia febbrile, pancitopenia, parestesia, piressia, rossore, trombocitopenia, vomito.
Cetuximab	Arresto cardio-respiratorio, astenia, broncospasmo, contrazione muscolare, crisi ipertensiva, cute secca, diarrea, dispnea, dolore spinale, eruzione cutanea, follicolite, ipersensibilità, irrequietezza, lesione della cute, prurito, reazione della cute, tossicità della cute, tremore.
Ceftriaxone	Arresto cardio-respiratorio, broncospasmo, cianosi, conati di vomito, condizione aggravata, dispnea, dolore (addominale superiore, in sede di iniezione, toracico), edema (faccia, laringe, genitale), eritema, eruzione cutanea, ipersensibilità, ipersensibilità a farmaci, ipotensione, nausea, orticaria, pressione arteriosa ridotta, prurito, prurito generalizzato, shock anafilattico.
Lorazepam	Abuso di farmaci, afasia, allucinazione visiva, alterazione della ripolarizzazione all'elettrocardiogramma, alterazione dell'andatura, capacità psicomotorie compromesse, crisi atoniche, delirio, disartria, edema della lingua, idea suicida, lentezza, linguaggio lento, sopore, tentato suicidio, vomito.

Farmaco	ADR (secondo la terminologia MedDRA)
Irinotecan	Agitazione, appetito ridotto, astenia, danno renale, diarrea, dolore addominale, eritema, eruzione cutanea, neutropenia, neutropenia febbrile, parestesia, piressia, sentire caldo, tachicardia.
Infliximab	Artrogriposi multipla congenita, crisi ipertensiva, dermatite, dermatite bollosa, dispnea, dolore dorsale, eczema disidrosico, fastidio al torace, herpes Zoster, ipotensione, malattia di Hodgkin, neutropenia, orticaria, palpitazioni, pemfigoide, prurito.
Amoxicillina/acido clavulanico	Dermatite esfoliativa, dispnea, edema (bocca, faccia), entesopatia, eritema, eruzione cutanea, esantema maculo-papulare, esantema pruriginoso, ipersensibilità a farmaci, orticaria, pre-sincope, prurito, prurito generalizzato, shock anafilattico.
Enoxaparina	Appetito ridotto, dolore addominale, ematochezia, ematoma della parete addominale, ematuria, emorragia del retto, epistassi, eritema, eritema in sede di iniezione, eruzione cutanea, orticaria, prurito, trombocitopenia.
Bevacizumab	Blocco atrioventricolare di secondo grado, bronchite, diarrea, dispnea, ematotossicità, embolia polmonare e infarto polmonare, endoftalmite, eritema, infarto miocardico acuto, ipertensione, ipokaliemia, perdita di coscienza, piressia, proteinuria, tromboflebite, trombosi della vena cava, trombosi venosa, trombosi venosa profonda.
Ciclofosfamide	Agranulocitosi, anemia, aritmia, danno renale, dolore dorsale, fastidio al torace, infiammazione della mucosa, leucopenia, neutropenia, neutropenia febbrile, sentire caldo, stomatite aftosa, tachicardia, trombocitopenia.
Donepezil	Affaticamento, agitazione, allucinazione, amnesia, ansia, apatia, bradicardia sinusale, demenza, disorientamento, disturbo cognitivo, disturbo dell'equilibrio, effetto farmacologico diminuito, farmaco inefficace, iperattività psicomotoria, ipocinesia, sentirsi nervoso, sonnolenza, stato confusionale.
Rivastigmina	Affaticamento, agitazione, ansia, apatia, astenia, cadute a terra improvvise, contrazioni muscolari involontarie, depressione, discinesia, dispepsia, dispnea, disturbo del ritmo delle fasi del sonno, disturbo dell'equilibrio, dolore addominale superiore, eritema in sede di applicazione, farmaco inefficace, nausea, prurito in sede di applicazione, vomito.
Interferone alfa	Alopecia, anemia, appetito ridotto, astenia, batteriemia da escherichia, broncopolmonite, edema del testicolo, ematuria, eruzione cutanea generalizzata, esantema maculo-papulare, fascite, idea suicida, insufficienza respiratoria acuta, iperpiressia, leucopenia, psoriasi, sindrome neuropsichiatrica.
Paroxetina	Astenia, bocca secca, capogiro, cefalea, coma, dispnea, dolore (addominale superiore, al collo, toracico), epatite acuta, intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato, ipokaliemia, iponatremia, linguaggio lento, malessere, midriasi, nausea, palpitazioni, sopore, stato confusionale, tachicardia, tremore.
Diclofenac	Appetito ridotto, disfonia, dispnea, dolore (addominale, al fianco), edema (allergico, palato, faccia, labbra), ematoma, eritema, eruzione cutanea, frequenza cardiaca aumentata, malessere, orticaria, prurito.

Farmaco	ADR (secondo la terminologia MedDRA)
Etanercept	Ascesso polmonare, carcinoma a cellule di transizione della vescica, dermatite allergica, eritema, eritema in sede di iniezione, eritema nodoso, fenomeno di Raynaud, morte, neutropenia, orticaria, polipo intestinale, polmonite, sclerodattilia, shock settico.
Everolimus	Amputazione del piede, cancro della ghiandola salivare recidivante, embolia polmonare e infarto polmonare, eritema, eruzione da farmaci, infezione ai polmoni, infezione delle vie urinarie, infiammazione della mucosa, insufficienza renale acuta, iperpiressia, malattia polmonare interstiziale, neutropenia, polmonite da pseudomonas, sepsi, stomatite aftosa, trombocitopenia.
Leflunomide	Artralgia, artrite reumatoide, astenia, cefalea, diarrea, dispnea, dolore, dolore addominale, edema generalizzato, edema periorbitale, effetto farmacologico diminuito, epistassi, eritema generalizzato, eruzione cutanea generalizzata, malessere, mialgia, prurito.
Risperidone	Angioedema, bradifrenia, cefalea, comportamento autolesionista, convulsione, disorientamento, distonia, disturbo della parola, disturbo di comportamento, disturbo psicotico, effetto farmacologico diminuito, epatotossicità, farmaco inefficace, fibrillazione atriale, malessere, sopore.
Trastuzumab	Brividi, discinesia, dolore, dolore addominale superiore, edema polmonare acuto, eritema, eruzione cutanea, insufficienza respiratoria acuta, iperpiressia, ipersensibilità, nausea, piressia, pressione arteriosa aumentata, prurito, reazione da infusione, saturazione di ossigeno diminuita, tremore.
Bortezomib	Costipazione, eritema, eritema in sede di iniezione, eruzione cutanea, esfoliazione della cute, ipertransaminasemia, ipotensione ortostatica, neuropatia periferica, neurotossicità, neutropenia febbrile, orticaria, prurito generalizzato.
Claritromicina	Astenia, brividi, disgeusia, dispepsia, dispnea, dolore (addominale superiore, orofaringeo), edema delle palpebre, eritema della palpebra, eruzione cutanea generalizzata, esoftalmo, fastidio al torace, insonnia, ipersensibilità a farmaci, ipertransaminasemia, orticaria, prurito, vertigine.
Fentanil	Agitazione, bradifrenia, comportamento anormale, crisi asmatica, depressione respiratoria, disorientamento, dispnea, dolore addominale superiore, iperidrosi, ipocinesia, ipotensione, laringospasmo, malessere, nausea, pre-sincope, reazione avversa da farmaci.
Nimesulide	Crisi asmatica, diarrea, dispnea, dolore addominale, edema (lingua, labbra), eritema, eruzione cutanea tossica, iperemia, iperidrosi, ipotensione, malessere, melena, nausea, orticaria, piressia, prurito.
Sodio	Agitazione, artralgia, astenia, bocca secca, cefalea, dispnea, dolore, dolore toracico, edema locale, esantema papulare, frattura di femore, iperpiressia, malessere, nausea, orticaria, palpitazioni, parestesia endonasale, parestesia orale, piressia, prurito.
Sorafenib	Astenia, diarrea, emorragia cerebrale, eritema, eritema multiforme o polimorfo, eruzione cutanea, infiammazione della mucosa, iperpiressia, ipertensione, piressia, sanguinamento gengivale, sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare.

Farmaco	ADR (secondo la terminologia MedDRA)
Alprazolam	Abuso di farmaci, afasia, affaticamento, cefalea, depressione, feci pallide, nausea, perdita di coscienza, sincope, sonnolenza, sopore, stato confusionale, tentato suicidio, tremore, umore alterato, vertigine, visione offuscata, vomito.
Ribavirina	Alopecia, anemia, appetito ridotto, astenia, batteriemia da escherichia, broncopolmonite, edema del testicolo, ematuria, idea suicida, iperpiressia, leucopenia, orchite, pielonefrite acuta, psoriasi, sepsi, sindrome neuropsichiatrica, uretrite.
Allopurinolo	Dispnea, eritema, eritema generalizzato, eruzione cutanea, esantema eritematoso, esantema maculo-papulare, iperpiressia, ipersensibilità, orticaria, parestesia, petecchie, piressia, porpora, prurito, sindrome di Stevens-Johnson.
Atazanavir	Bilirubina ematica aumentata, cefalea, cirrosi epatica, creatinina ematica aumentata, esantema maculo-papulare, iperbilirubinemia, ittero, ittero oculare, lipodistrofia acquisita, nausea, nefropatia tossica, prurito.
Doxorubicina	Anemia, aritmia, dispepsia, eruzione cutanea, infiammazione anale, infiammazione della mucosa, infiammazione della vagina, iperpiressia, neutropenia, neutropenia febbrile, sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare, sindrome di Stevens-Johnson, stomatite aftosa.
Lansoprazolo	Acidosi metabolica, alterazione del colore del sudore, aptialismo, dermatite allergica, diarrea, dissenteria, dolore addominale, edema (palato, localizzato), ematochezia, eruzione cutanea, esantema eritematoso, ginecomastia, insufficienza nella funzione renale, prurito.
Metformina	Acidosi lattica, agitazione, anuria, appetito ridotto, arresto cardiaco, artralgia, capogiro, coma ipoglicemico, diarrea, disidratazione, dispnea, dolore addominale, effetto farmacologico diminuito, gastroenterite, ipoglicemia, malessere, vomito.
Sunitinib	Astenia, creatinina ematica aumentata, diarrea, dispnea a riposo, dolore addominale superiore, edema locale, edema polmonare acuto, eritema generalizzato, fibrillazione atriale, frequenza cardiaca aumentata, infiammazione della mucosa, insufficienza cardiaca acuta, insufficienza renale, acuta, neutropenia, prurito generalizzato, sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare.
Vinorelbina	Emoglobinemia, flebite, irrequietezza, neuropatia periferica, neutropenia, neutropenia febbrile, piressia, polmonite, produzione di piastrine diminuita, sentire caldo, sepsi, stravasato in sede di iniezione, trombocitopenia.
Afatinib	Congiuntivite, costipazione, diarrea, eruzione cutanea, fessure della cute, tossicità della cute.
Emtricitabina/tenofovir disoproxil	Affaticamento, cefalea, clearance renale della creatinina ridotta, danno renale, depressione, derealizzazione, esantema pruriginoso, fastidio al capo, fosforo ematico diminuito, incubo, insonnia, insufficienza mentale, insufficienza renale acuta, iperattività psicomotoria, iperfosfaturia, ipersensibilità, ipoestesia, nefropatia tossica, sbalzi di umore, vertigine.
Ramipril	Agitazione, angioedema, cefalea, dermatite bollosa, dispepsia, dispnea, edema della lingua, ipersensibilità, ipertensione, malessere, potassio ematico aumentato, pre-sincope, pressione arteriosa ambulatoriale aumentata, pressione arteriosa non adeguatamente controllata, tachicardia, tosse.

Farmaco	ADR (secondo la terminologia MedDRA)
Amiodarone	Astenia, bradicardia, bradicardia sinusale, dispnea, dispnea notturna, dolore, eritema, eruzione cutanea, funzione epatica anormale, insufficienza multi-organo, intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato, ipersensibilità, ipotensione, ittero colestatico, malessere, ritmo nodale.
Atorvastatina	Disturbo dell'equilibrio, dolore agli arti, edema gravitazionale, eritema, esantema maculare, iperidrosi, mialgia, porpora, prurito, rigidità muscolare, senso di oppressione, sentirsi nervoso, sonnolenza, spasmi muscolari, stato confusionale, traumatismo.
Azitromicina	Artralgia, colestasi, edema (lingua, genitale), eruzione cutanea, esantema eritematoso, ipotensione, orticaria, palpitazioni, prurito, transaminasi aumentate, vomito.
Efavirenz	Affaticamento, alterazione dell'attenzione, capogiro, cefalea, depressione, derealizzazione, disorientamento, edema delle palpebre, eritema generalizzato, eruzione cutanea generalizzata, esantema maculo-papulare, esfoliazione della cute, fastidio al capo, vertigine, visione offuscata.
Furosemide	Aritmia, astenia, disorientamento, disturbo della parola, eloquio ripetitivo, ipokaliemia, iponatremia, ipotensione, ittero oculare, malessere, nausea, pallore, parestesia, potassio ematico diminuito, riduzione, sincope, sopore, stato confusionale, sudore freddo.
Ioversolo	Dispnea, eritema, eruzione cutanea, esantema morbilliforme, fastidio, fastidio al torace, insufficienza respiratoria, irritazione della gola, irritazione delle vie respiratorie, orticaria, parestesia orale, prurito generalizzato, reazione a mezzo di contrasto, tosse.
Isosorbide	Astenia, capogiro, contusione, formicolio, incontinenza urinaria, iperidrosi, ipotensione, nausea, pre-sincope, sincope, vomito.
Metotrexato	Amenorrea, dispnea, dolore addominale, emicrania, infiammazione della mucosa, insufficienza renale acuta, lesione epatica indotta da farmaco, nausea, neutropenia, orticaria, polipo intestinale, stomatite aftosa, transaminasi aumentate.
Rituximab	Apatia, brividi, dermatite esfoliativa, disorientamento, disturbo cognitivo, dolore (addominale, dorsale), edema periferico, eritema, glossite, insufficienza respiratoria acuta, iperpiressia, ipotensione, ipotensione ortostatica, irritazione della gola.
Zolpidem	Amnesia, bradicinesia, bradifrenia, diarrea, ipersonnia, reazione avversa da farmaci, sincope, sonnolenza, sopore, stato confusionale, vertigine, vomito.

Segnalazioni gravi e ADR non note

Uno degli obiettivi principali della segnalazione spontanea, in coerenza con quanto previsto dalla normativa vigente, è quello di acquisire nuove informazioni sulle reazioni gravi e inattese al fine di migliorare la conoscenza del profilo di rischio dei farmaci. Ancora per quest'anno si riporta una selezione di ADR gravi e inattese da farmaci segnalate nella nostra regione nel 2013 (Tabella 10).

Tabella 10. Dettaglio delle ADR gravi e inattese da farmaci maggiormente segnalati

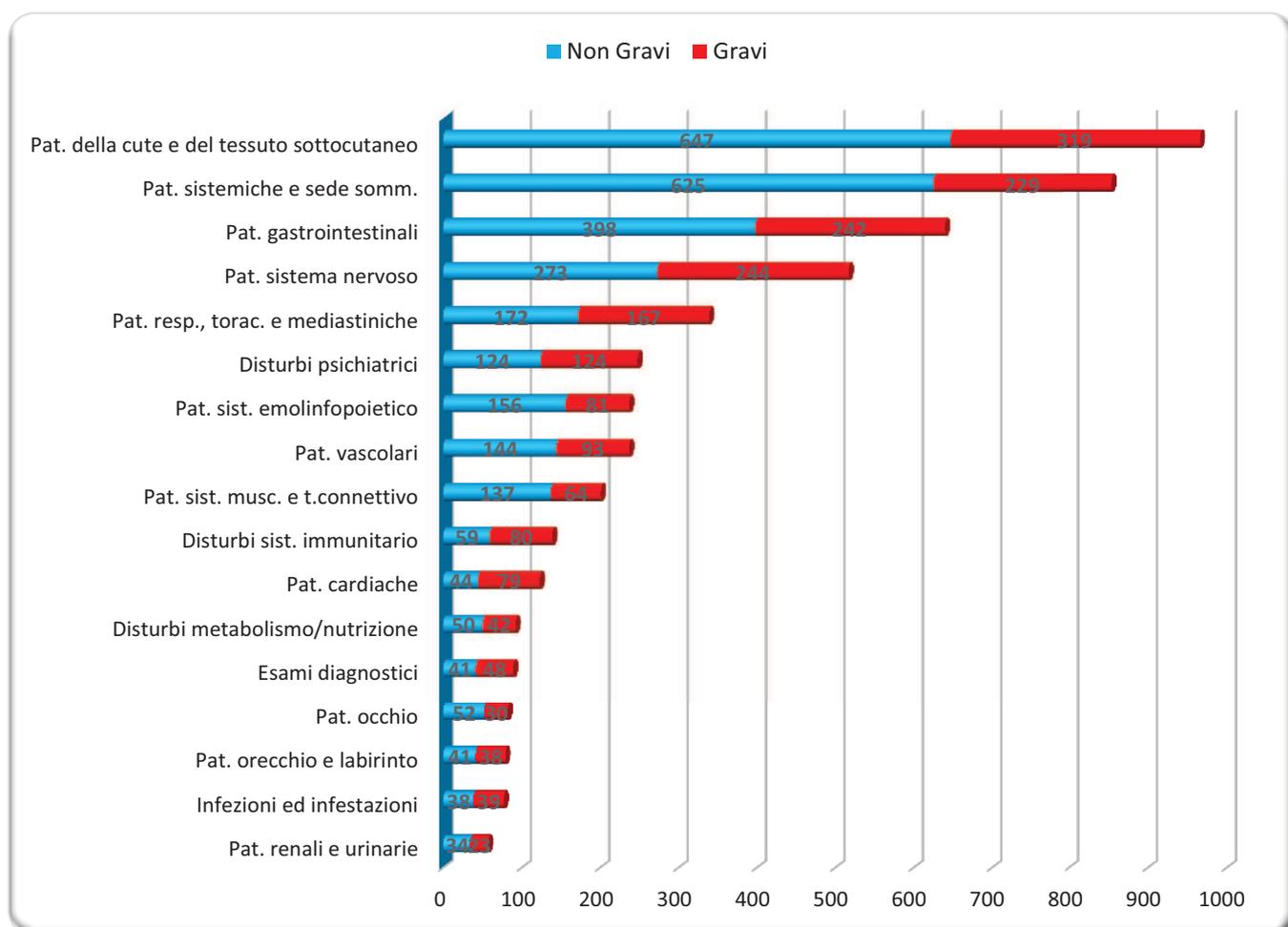
Farmaco	ADR (secondo la terminologia MedDRA) non note
Amoxicillina triidrato/potassio clavulanato	Agitazione, aritmia, cheilite, disfonia, dolore addominale, epatite acuta, ipotensione, malessere, parestesia, perdita di coscienza, piressia, pre-sincope, prurito generalizzato, sensazione di bruciore della cute, sincope, starnuto, tachicardia, tosse, transaminasi aumentate.
Oxaliplatino	Arresto respiratorio, fastidio epigastrico, infarto intestinale, insufficienza respiratoria, neurotossicità, sentire caldo, stravaso.
Warfarin	Afasia, alterazione dell'attenzione, anemia, anemia emorragica, angioedema, appetito ridotto, astenia, bradicardia, coma, disartria, disorientamento, dispnea, ematemesi, epilessie, pre-sincope, shock emorragico, sincope, sopore, stato confusionale, tossicità ad agenti vari.
Paclitaxel	Agitazione, disestesia, disfagia, edema periferico, edema polmonare acuto, intolleranza a farmaco, parestesia, rottura vascolare, sentire caldo, sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare, stomatite.
Letrozolo	Alterazione dell'attenzione, astenia, cistite, coordinazione anormale, dermatite, distensione dell'addome, disuria, dolore agli arti, ipercloridria, prurigo, prurito generalizzato, vertigine.
Carboplatino	Agitazione, aritmia, bronchite, disestesia, disfagia, edema periferico, iperidrosi, pancitopenia, rossore, sentire caldo.
Ketoprofene	Ansia, dermatite allergica, disfagia, disfonia, dispnea, dolore addominale, eritema, prurito generalizzato, tensione della gola.
Fluorouracile	Agitazione, angioedema, bronchite, costipazione, emoglobinemia, infiammazione della mucosa, neutropenia febbrile, parestesia.
Clopidogrel	Agitazione, angina pectoris, appetito ridotto, artralgia, astenia, attacco ischemico transitorio, dermatite, dermatite allergica, disturbo della motilità GI, eruzione cutanea, malessere, prurito generalizzato.
Lenalidomide	Carcinoma dell'intestino tenue, infezione delle vie urinarie, parestesia.

ADR per classe organo/sistema secondo la terminologia MedDRA

La Figura 8 riporta la suddivisione delle ADR gravi e non gravi maggiormente riportate in base alla classificazione sistemico/organica (*System Organ Class, SOC*) del MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*).

Le reazioni avverse più frequenti sono a carico di cute e tessuto sottocutaneo con il 33% di casi gravi, a seguire i SOC delle "patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione" (27% gravi) e delle "patologie gastrointestinali" con il 38% di ADR gravi. Le prime 4 classi di ADR rappresentano circa il 60% di tutte le reazioni avverse associate ai farmaci.

Figura 8. ADR gravi e non gravi più segnalate suddivise per classe organo/sistema



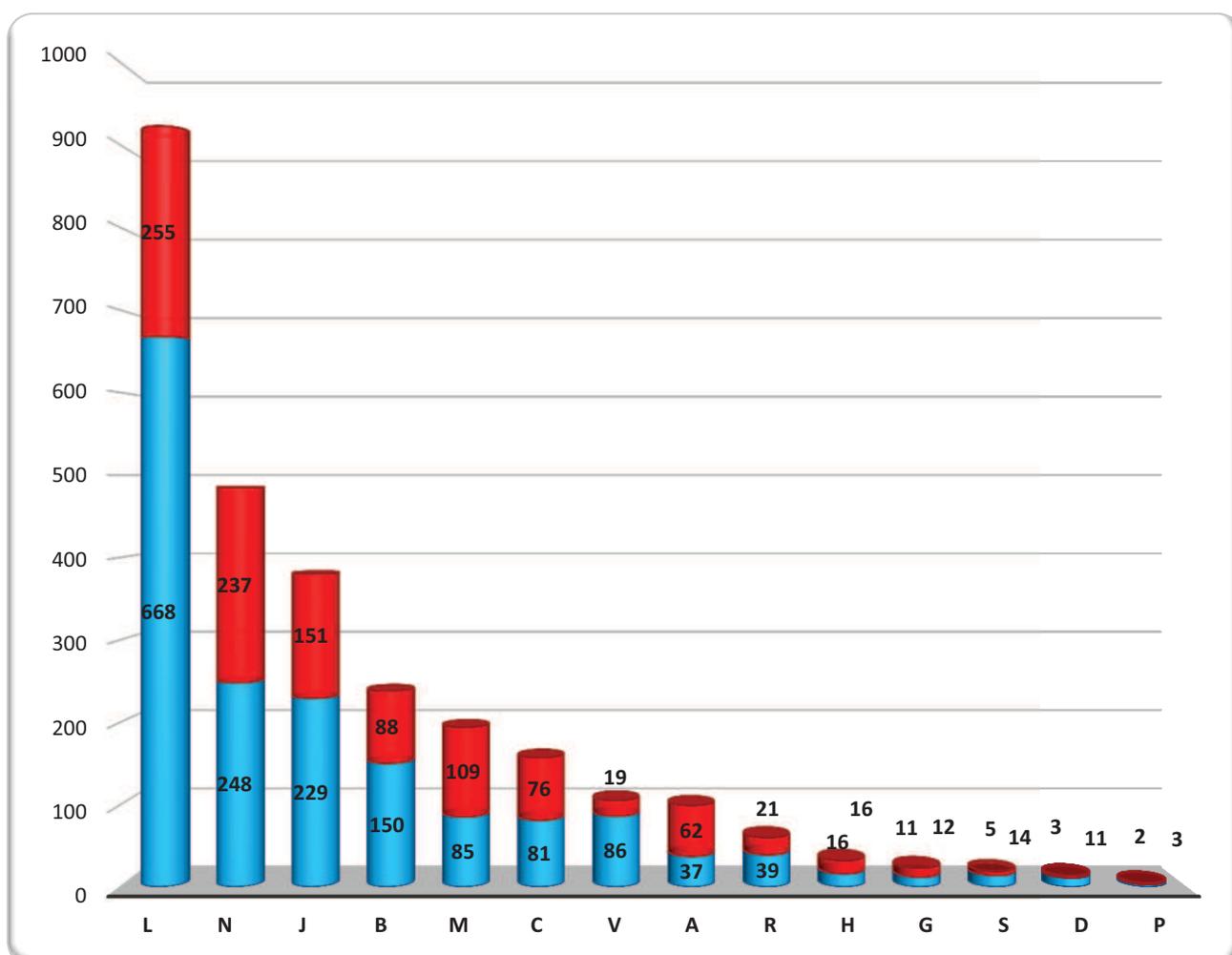
Distribuzione dei farmaci sospetti secondo il primo livello della classificazione ATC

Nell'analisi per categorie terapeutiche (ATC) sono stati inclusi tutti i farmaci indicati come sospetti nelle corrispondenti schede di segnalazione (Figura 9). La somma è superiore al numero di schede per la possibile presenza di più farmaci sospetti in ciascuna scheda.

Il maggior numero di segnalazioni ha coinvolto i farmaci antineoplastici e immunomodulatori (ATC L; in un terzo circa dei casi le reazioni segnalate erano gravi), quelli attivi sul sistema nervoso centrale (ATC N; poco meno della metà gravi), gli antimicrobici per uso sistemico (ATC J) e i farmaci attivi sul sangue e sugli organi emopoietici (ATC B).

I principi attivi dei gruppi ATC M, A e C si sono rivelati quelli più frequentemente associati a reazioni avverse gravi, con valori generalmente pari o superiori al 50% dei casi.

Figura 9. Farmaci sospetti e gravità delle ADR raggruppati in base al I livello ATC



Farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale

Con la nuova normativa europea, è stato introdotto il monitoraggio addizionale per alcuni farmaci contenuti in un apposito elenco periodicamente aggiornato dall'EMA (articolo 23 del regolamento CE n. 1235/2010) e riguardante medicinali che contengono nuove sostanze attive, farmaci biologici e biosimilari, quelli la cui autorizzazione è stata subordinata a particolari condizioni (*conditional approval*) o autorizzati in circostanze eccezionali (*exceptional circumstances*) e quelli soggetti a studi sulla sicurezza dopo la concessione dell'AIC. Tale elenco è disponibile all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/medicinali-sottoposti-monitoraggio-addizionale>.

Questi medicinali sono individuabili dalla presenza di un piccolo triangolo nero posto sugli stampati. Il monitoraggio addizionale ha sostituito il monitoraggio intensivo entrato in vigore con decreto ministeriale del 21 novembre 2003 (istituito ai sensi del D.Lgs n. 95/2003) e abrogato con determina AIFA n. 71 del 23 gennaio 2013. L'ultimo aggiornamento rilasciato dall'EMA è del 25 giugno 2014*.

Si ricorda che, per quanto riguarda la segnalazione di reazioni avverse a vaccini e farmaci biologici, è necessario riportare il numero di lotto.

*http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf

Analisi dei segnali da farmaci (AIFA ed EMA) e da vaccini

Nel corso del 2013, il CRFV ha partecipato ai consueti incontri del GdL sulla Farmacovigilanza all'AIFA dedicati alla presentazione dei dati nazionali e, soprattutto, all'analisi dei segnali. Il CRFV dell'Emilia Romagna ha presentato i risultati delle proprie analisi dei segnali per i farmaci di propria competenza (Gruppo ATC C) e in particolare i segnali riguardanti l'acidosi metabolica da ramipril e la pancitopenia da bosentan nella riunione di marzo 2013, quelli riguardanti l'insufficienza renale acuta da spironolattone più altre associazioni sospette nell'incontro di ottobre 2013. In occasione della riunione di marzo 2014, in cui venivano presentati i dati riferiti a tutto il 2013, il nostro CRFV ha proposto 3 segnali (ranolazina e rabdomiolisi, ranolazina e epatite colestatica, lercanidipina e impotenza) e per i primi due è stato suggerito un approfondimento ed eventuale pubblicazione dopo approvazione da parte del PRAC.

La metodologia statistica utilizzata per l'analisi delle segnalazioni spontanee contenute nel database prevede il calcolo del rapporto proporzionale di segnalazione (*Proportional Reporting Ratio*, PRR) per arrivare a una valutazione statistica del rischio. In particolare, attraverso l'impiego di tabelle 2 x 2, la proporzione di una data ADR del farmaco di interesse è confrontata con l'analoga proporzione della stessa ADR segnalata per tutti gli altri farmaci; la significatività viene calcolata attraverso l'intervallo di confidenza al 95%. Il GdL suggerisce di porre particolare attenzione qualora siano soddisfatti i seguenti criteri: numero totale di casi ≥ 2 , valore di PRR ≥ 3 , valore inferiore dell'intervallo di confidenza 95% ≥ 1 . Qualora l'ADR sia un evento che si verifica con frequenza rara nella popolazione, anche un piccolo numero di casi associati con un singolo farmaco (ad esempio tre casi) potrebbe costituire il primo passo nella generazione di un segnale di allarme.

Per quanto riguarda i segnali EMA, si ricorda che il regolamento UE 1235/2010 e la direttiva 2010/84/CE hanno formalizzato l'utilizzo delle segnalazioni di sospetta A provenienti dai paesi europei e presenti nella banca dati europea Eudravigilance ai fini della individuazione dei "segnali", ovvero identificazione di cambiamenti dei rischi e di nuovi rischi connessi all'uso dei farmaci. Anche la definizione ufficiale di segnale (un'informazione proveniente da una o più fonti, osservazioni ed esperimenti compresi, che lascia supporre l'esistenza di una nuova associazione potenzialmente causale, o di un nuovo aspetto di un'associazione nota, tra un intervento e un evento o una serie di eventi collegati, avversi o benefici, ritenuta sufficientemente probabile da giustificare una verifica), così come la metodologia per l'identificazione ed il processo di gestione del segnale, sono stati definiti negli articoli successivi del regolamento e della nuova direttiva.

L'entrata in vigore della nuova normativa europea, dal luglio 2012, ha comportato l'immediata attivazione del processo di continua osservazione dei dati contenuti in Eudravigilance al fine di elaborare valutazioni qualitative dei segnali a livello europeo. Quindi, a partire dalla fine di luglio 2012 le agenzie regolatorie nazionali (l'AIFA per l'Italia) hanno ricevuto la loro parte di dati (*electronic Reaction Monitoring Report - eRMR*) da sottoporre, entro un limite prefissato di alcuni giorni, a valutazioni osservazionali volte all'individuazione dei segnali. In virtù della consolidata rete

di collaborazione tra l'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA e i CRFV per le attività di farmacovigilanza nazionale, l'AIFA medesima ha ulteriormente suddiviso l'analisi dell'e-RMR tra i CRFV, assegnando a ciascun centro l'osservazione dei dati relativi a uno o più gruppi ATC di primo livello e la conseguente elaborazione di valutazioni qualitative dei segnali.

Il CRFV della Regione Emilia-Romagna è responsabile della valutazione dei farmaci del gruppo C e continua la valutazione mensile dei file provenienti dall'EMA. Tra i segnali emersi e inviati per l'approfondimento al PRAC si cita l'associazione tra nicardipina ed edema polmonare acuto che è stata oggetto di un provvedimento regolatorio restrittivo dell'EMA con successiva modifica delle schede tecniche e dei fogli informativi dei farmaci a base di nicardipina.

Infine, per quanto concerne l'attività di monitoraggio dei vaccini, il CRFV ha partecipato agli incontri specifici avvenuti in AIFA ed è responsabile del monitoraggio delle reazioni avverse da vaccino antimeningococcico. Inoltre, il nostro CRFV partecipa al progetto di vaccinovigilanza coordinato dall'Università di Verona (al momento coinvolge sei Regioni) che prevede, tra i vari passaggi, anche la consegna di una scheda vaccinale ai genitori dei piccoli pazienti ai fini della segnalazione di sospette ADR mediante la scheda medesima, e il loro successivo inserimento nella RNF da parte dei responsabili di FV. Per ulteriori dettagli si rimanda al rapporto sulla vaccinovigilanza.

CONCLUSIONI

Gli investimenti sostenuti dalla regione Emilia-Romagna a sostegno della farmacovigilanza, attraverso il finanziamento dei progetti di farmacovigilanza regionale, hanno avuto sin da subito riscontro positivo, tuttavia dal punto di vista numerico il 2013 ha sancito la riuscita di questi investimenti con il record ad oggi raggiunto di numero di segnalazioni. Il coinvolgimento delle oncologie e dei pronto soccorsi, storicamente poco propensi alla segnalazione di sospette ADR, ha comportato gli incrementi più considerevoli come si nota dal maggiore contributo dei medici ospedalieri e dalla tipologia di farmaci segnalati. È tuttavia opportuno attendersi in un prossimo futuro un riassetamento del numero delle segnalazioni con l'auspicio, però, che i nuovi segnalatori coinvolti nei vari progetti continuino a segnalare, definitivamente consapevoli dell'importanza del monitoraggio post-marketing della sicurezza dei farmaci.

Sono positivi i segnali che giungono dalle categorie dei farmacisti e degli infermieri, il cui coinvolgimento è in aumento rispetto agli anni scorsi e le cui potenzialità in termini di quantità e qualità della segnalazione sono tutt'ora inesprese. La farmacovigilanza è ormai diventata a pieno titolo materia di insegnamento universitario, non solo per cenni, e ciò dovrebbe garantire nell'arco di alcuni anni una maggiore attenzione da parte di queste categorie. Dal punto di vista dei medici di medicina generale, il loro contributo alla farmacovigilanza regionale è in continua riduzione, siamo molto al di sotto del 10% delle schede segnalate, nonostante le varie iniziative culturali e formative adottate negli ultimi anni dalla Regione e dalle Aziende Sanitarie.

Per il coinvolgimento dei pazienti/cittadini, ancora marginale a livello regionale ma già importante nel panorama nazionale, la Regione ha messo in atto una lodevole iniziativa informativa intitolata "Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri". Vedremo nel 2014 gli effetti di questa attività di coinvolgimento popolare.

Il CRFV dell'Emilia Romagna continua con le sue iniziative di formazione e informazione e partecipa attivamente ai lavori dell'AIFA, alla redazione del bollettino indipendente Focus Farmacovigilanza e al monitoraggio dei segnali EMA sui dati Eudravigilance e invitiamo tutti gli operatori sanitari a consultare i corrispondenti siti web.

Infine, ribadiamo che tutte le iniziative e i finanziamenti messi in campo, oltre a valorizzare i professionisti sanitari regionali e soprattutto i colleghi più giovani, mantengono l'obiettivo primario di migliorare la sicurezza dei farmaci nell'interesse primario della salute dei cittadini.

LINK UTILI

Salut-ER – Il portale del servizio sanitario regionale della Regione Emilia Romagna:
http://www.saluter.it/wcm/saluter/sanitaer/ssr/assistenza_farmaceutica/farmacovigilanza.htm

AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco – La Farmacovigilanza

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/la-farmacovigilanza>

e-Farmacovigilanza.it: www.e-farmacovigilanza.it

Farmacovigilanza.net: www.farmacovigilanza.net

Farmacovigilanza.org: www.farmacovigilanza.org

Farmacovigilanza.eu: www.farmacovigilanza.eu

EMA - The European Medicines Agency - Pharmacovigilance

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000190.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058002d89cb01ac058002d89c

FDA Drug Safety Newsletter:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/default.htm>

DrugCite: www.drugcite.com

Enter the name of a specific drug to see its side effects as reported to the FDA.

Food and Drug Administration USA: www.fda.gov

NHS - Clinical Knowledge Summary – Safe practical clinical answer:

<http://www.cks.nhs.uk/home>

Australian Prescriber and Adverse Drug Reaction Bulletin: www.australianprescriber.com

MHRA Drug safety update:

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/index.htm>

MedEffect Canada: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>

Uppsala Monitoring Centre (UMC) - (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring), Svezia: www.who-umc.org