



Rapporto sulle attività di Farmacovigilanza della Regione Emilia-Romagna nel 2014

A cura del
Centro Regionale di Farmacovigilanza dell'Emilia-Romagna



Luglio 2015



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
e per l'integrazione
Servizio Assistenza Territoriale

Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV), componenti

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali e per l'integrazione, Servizio Assistenza Territoriale

Carati Daniela
Marchi Andrea
Osbello Loredana
Sangiorgi Elisa
Trapanese Maria

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

Pascucci Maria Grazia
Gatti Giulia Maria

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

Biagi Chiara
Donati Monia
Melis Mauro
Monaco Luca
Motola Domenico

Responsabili di Farmacovigilanza delle Aziende Sanitarie

Radici Simonetta , AUSL Piacenza	Baraghini Manuela, AUSL Romagna - CS
Negri Giovanna, AUSL Parma	Plescia Alba, AUSL Romagna - RN
Iori Elisa, AUSL Reggio Emilia	Zuccheri Anna, AOSP Parma
Viani Nilla, AUSL Modena	Fares Lidia, AOSP Reggio Emilia
Magnani Mirna, AUSL Bologna	Cavana Mara, AOSP Modena
Fadda Antonella, AUSL Imola	Puggioli Cristina, AOSP Bologna
Carletti Rossella, AUSL e AOSP Ferrara	Luppi Massimiliano, IOR IRCCS
Palazzi Matilde, AUSL Romagna - RA	Della Luna Corradina, IRST IRCCS
Ravaglia Gianfranco, AUSL Romagna - FO	

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 dei contenuti

Introduzione	Pag. 5
Analisi delle segnalazioni	Pag. 8
Segnalazioni per sesso e fascia d'età	Pag. 12
Fonte della segnalazione	Pag. 14
Distribuzione delle segnalazioni per gravità ed esito della reazione avversa	Pag. 17
Segnalazioni ad esito fatale	Pag. 19
Attribuzione del nesso di causalità	Pag. 21
Segnalazioni da vaccini	Pag. 22
Segnalazioni da farmaci	Pag. 23
Segnalazioni gravi e reazioni avverse non note	Pag. 24
ADR in base alla classificazione sistemica organica MedDRA	Pag. 25
Distribuzione dei farmaci sospetti secondo il primo livello della classificazione ATC	Pag. 26
Analisi dei segnali da farmaci e vaccini	Pag. 27
Conclusioni	Pag. 29
Link utili	Pag. 30
Appendice 1 - Dettaglio delle segnalazioni ad esito fatale	Pag. 31
Appendice 2 - Vaccini maggiormente segnalati	Pag. 36
Appendice 3 - Farmaci maggiormente segnalati	Pag. 37
Appendice 4 - Dettaglio delle ADR gravi e inattese da farmaci maggiormente segnalati	Pag. 39

Indice delle tabelle	
Tabella 1. Segnalazioni per Regione: confronto 2014 vs. 2013	Pag. 6
Tabella 2. Fonte della segnalazione: confronto 2014 vs. 2013	Pag. 14
Tabella 3. Relazione segnalazioni/abitanti/medici	Pag. 15
Tabella 4. Segnalazioni gravi e ad esito fatale	Pag. 20
Tabella 5. Distribuzione delle segnalazioni in base al nesso di causalità	Pag. 21

Indice delle figure	
Figura 1. Andamento delle segnalazioni dal 2001 al 2015	Pag. 8
Figura 2. Andamento delle segnalazioni per farmaci e vaccini nel periodo 2001-2014	Pag. 9
Figura 3. Segnalazioni per Azienda Sanitaria: 2014 vs. 2013	Pag. 10
Figura 4. Tasso di segnalazione per Area Vasta: 2014 vs 2013	Pag. 11
Figura 5. Segnalazioni per sesso e fascia d'età	Pag. 13
Figura 6. Esito delle ADR	Pag. 17
Figura 7. ADR gravi e non gravi suddivise per SOC	Pag. 25
Figura 8. Farmaci sospetti raggruppati per ATC di I livello e gravità delle ADR	Pag. 26

Introduzione

Andamento regionale della segnalazione spontanea

L'importante aumento del numero di segnalazioni registrato nel 2013 (3136, + 60% rispetto al 2012) è stato confermato dai dati del 2014, con un totale di 3144 schede di segnalazione inserite dai Responsabili di Farmacovigilanza della nostra Regione nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Questo risultato dimostra senz'altro che gli sforzi compiuti per aumentare la sensibilità nei confronti della farmacovigilanza da alcuni anni a questa parte, grazie ai Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV) e ai progetti di farmacovigilanza attiva finanziati dall'AIFA, hanno consentito di raggiungere risultati soddisfacenti che sembrano persistere nel tempo. Rispetto ai precedenti anni, quest'anno è stato registrato un incremento della partecipazione da parte dei medici di medicina generale, che negli anni passati era sempre rimasto pressoché stabile su valori tutt'altro che soddisfacenti, mentre nel 2014 per la prima volta ha segnato un aumento significativo rispetto al 2013. Questo incremento in realtà nasconde una motivazione tutt'altro che positiva che verrà discussa più avanti, nel paragrafo "Fonte della segnalazione". A differenza dell'anno scorso, quando il tasso di segnalazione della nostra Regione (71 segnalazioni ogni 100.000 abitanti) era allineato al valore medio nazionale di 73, quest'anno il divario è maggiore, con un tasso regionale di 71 e un valore nazionale di 91. Rimane invece

sovrapponibile al dato nazionale la percentuale di segnalazioni classificabili come gravi (pari al 34% vs. 35% nel 2013 in Emilia Romagna e del 35% considerando il dato nazionale, anch'esso stabile rispetto al 2013).

I dati contenuti nel presente rapporto sono stati estratti attraverso l'ausilio della piattaforma WEB 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.

Andamento nazionale della segnalazione spontanea

A livello nazionale sono state registrate 55.268 segnalazioni per l'anno 2014, in aumento del 26% rispetto all'anno precedente. Si tratta di un incremento che ha coinvolto quasi tutte le regioni italiane, sebbene con una inevitabile e ampia variabilità tra una regione e l'altra, e con solo alcune eccezioni rappresentate ad esempio dal Piemonte (-12% vs. 2013), dalla Valle D'Aosta (-33% vs. 2013) e dalla Puglia (-29% vs. 2013). La Tabella 1 mostra l'andamento della segnalazione spontanea di ADR a livello nazionale.

In termini di regioni che effettuano il maggior numero di segnalazioni, l'Emilia-Romagna si colloca al settimo posto preceduta da Lombardia, Veneto, Toscana, Campania, Sicilia e Piemonte, lasciando la situazione sostanzialmente invariata rispetto all'anno scorso.

Collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Nel corso del 2013, i componenti del CRFV dell'Emilia-Romagna hanno partecipato alle attività del Gruppo di

Tabella 1. Segnalazioni per Regione: confronto 2014 vs. 2013

Regione	2013		2014		Diff. % segnalazioni 2014 vs. 2013	Segnalazioni x 100.000 ab. (anno 2014)
	Segnalazioni	% gravi	Segnalazioni	% gravi		
Lombardia	13.468	38	16.202	42	20	162
Veneto	3.397	25	6.772	18	99	137
Toscana	4.826	25	5.090	35	5	136
Campania	4.191	25	4.844	30	16	83
Sicilia	1.448	33	3.934	30	172	77
Piemonte	3.918	32	3.452	28	-12	78
Emilia Romagna	3.136	35	3.144	34	0	71
Lazio	1.654	30	1.878	29	14	32
Calabria	1.152	31	1.123	17	-3	57
Liguria	386	22	937	12	143	59
Friuli Venezia Giulia	619	21	751	30	21	61
Puglia	1.053	19	751	44	-29	18
P.A. Trento	116	22	570	5	391	106
Marche	466	27	522	27	12	34
Sardegna	369	40	448	35	21	27
Basilicata	289	6	201	15	-30	35
Umbria	145	44	172	53	19	19
Abruzzo	143	34	171	29	20	13
P.A. Bolzano	106	24	111	27	5	22
Molise	35	31	109	20	211	35
Valle D'Aosta	27	30	18	33	-33	14
Non indicata	2.870	76	4.068	75	/	/
Totale	43.814	34	55.268	35	26	91

Lavoro (GdL) istituito presso l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA), al fine di monitorare l'andamento delle segnalazioni sul territorio nazionale e di condurre la relativa analisi per la tempestiva identificazione dei cosiddetti segnali di allarme svolta sui dati contenuti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Nel corso del 2014, alla nostra Regione sono stati affidati gli approfondimenti scientifici di

alcuni potenziali segnali e, tra questi, quello relativo all'associazione tra lercanidipina e disfunzione erettile, ranolazina e rabdmiolisi (per interazione con le statine), entrambi proposti per la discussione a livello europeo. 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'Agenzia europea dei medicinali (EMA), sui segnali da rendere pubblici, soprattutto per evitare la divulgazione di eventuali pareri discordanti su determinati aspetti di sicurezza legati a specifici farmaci.

Partecipazione alla redazione del bollettino di informazione indipendente FOCUS farmacovigilanza

È in corso ormai da molti anni la partecipazione dell'Emilia Romagna al Comitato di redazione del bollettino FOCUS farmacovigilanza e all'aggiornamento continuo del sito web farmacovigilanza.eu, a cui partecipano rappresentanti dei Centri regionali di farmacovigilanza di Veneto, Lombardia ed Emilia-Romagna e l'editore scientifico Zadig. Al progetto contribuisce anche il Centro di riferimento per l'educazione e la comunicazione all'interno del programma internazionale dell'OMS per il monitoraggio dei farmaci, con sede a Verona. Il Comitato di redazione si è arricchito nel tempo di esperti provenienti da centri ospedalieri, dalla medicina generale e dalla pediatria di libera scelta, nell'ottica di un approccio

sempre più vicino alla pratica clinica quotidiana sui temi attinenti la sicurezza dei farmaci. Il bollettino viene pubblicato con cadenza bimestrale; accanto agli articoli di prima pagina, alle "news dalla letteratura", ai segnali e ai casi clinici è stato introdotto un appuntamento fisso con due rubriche (farmaci e gravidanza, farmaci e bambini). Vi sono poi svariate attività correlate a FOCUS farmacovigilanza, tra cui il programma di formazione a distanza FAVIFAD (<http://fad.saepe.it/favifad/presentazione.php>) che offre corsi di formazione dedicati ai temi della farmacovigilanza, come quello riguardante Farmaci e Anziani (5 crediti ECM, responsabile scientifico Dott. Mauro Venegoni) tutto centrato sul modello del caso.

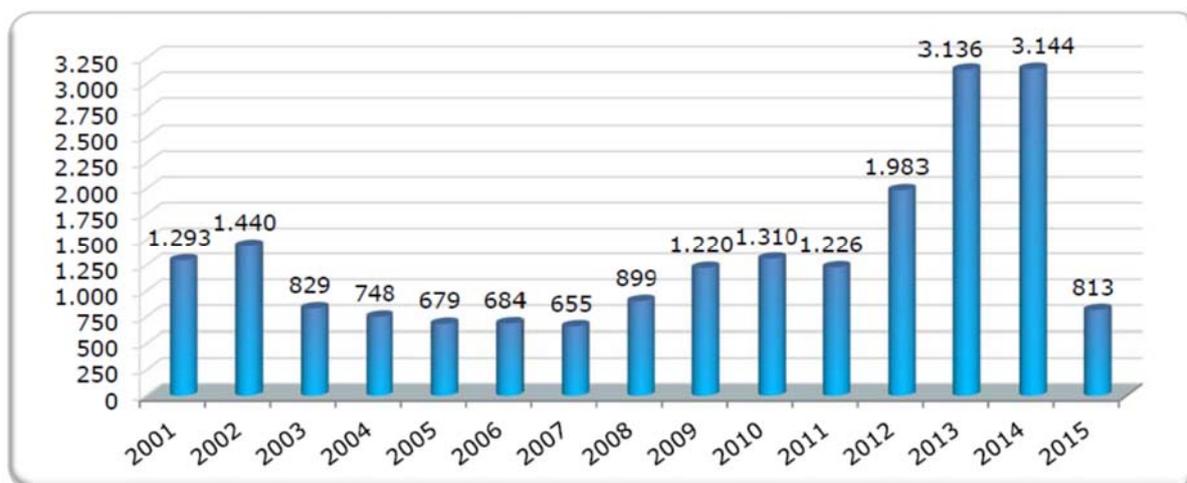
Analisi delle segnalazioni

Le schede di segnalazione di sospetta reazione avversa da farmaci e vaccini inserite nella RNF dai Responsabili di Farmacovigilanza della Regione Emilia Romagna tra il 1 gennaio e il 31 dicembre 2014 sono state 3144**, rispetto alle 3136 registrate nel 2013, con una percentuale di segnalazioni gravi del 34% (n=1055). In particolare, la situazione è rimasta pressoché invariata per i farmaci (-1%) mentre ha fatto registrare un lieve aumento (+5%) per i vaccini.

Nella Figura 1 è riportato l'andamento del numero di segnalazioni nella nostra Regione dal 2001 ad oggi, da cui emerge chiaramente il persistere dell'aumento del numero di segnalazioni

registrato dal 2013. L'analisi dei dati dei primi 6 mesi del 2015, benché preliminare, rileva un calo del 36% rispetto allo stesso periodo del 2013 certamente imputabile al termine dei progetti di farmacovigilanza attiva che si è verificato nella prima parte dello scorso anno e che ha iniziato a mostrare le proprie conseguenze dopo un naturale periodo di latenza.

Figura 1. Andamento delle segnalazioni dal 2001 al 2015

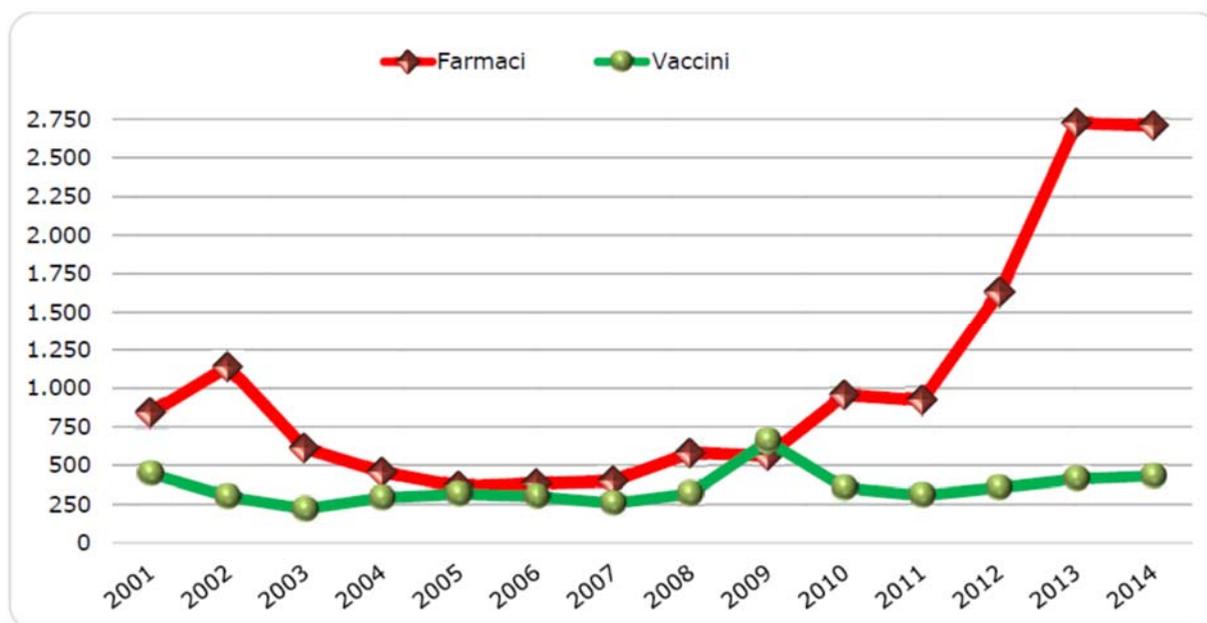


** Dato rilevato dall'ultimo accesso a VigiSegn effettuato il 30 maggio 2015 e ottenuto selezionando le schede inserite in RNF nel 2014. Tale precisazione è dovuta alla luce del fatto che il 20% delle schede inserite nel 2014 riguarda eventi insorti negli anni precedenti per cui le due informazioni (n. schede per data di insorgenza e per data di inserimento della ADR) non coincidono.

Dalla lettura della Figura 2, in cui è rappresentato l'andamento del numero di segnalazioni da farmaci e vaccini nel periodo 2001-2014, appare evidente come per entrambe le categorie di prodotti ci sia stato un aumento nel tempo, benché esso sia considerevole per i farmaci e più contenuto e altalenante per i vaccini. Per questi ultimi, infatti, il numero di segnalazioni,

dopo il picco registrato nel 2009, a seguito della estesa campagna di immunizzazione intrapresa per contrastare la pandemia in corso, ha subito un brusco calo per poi lentamente risalire come valore assoluto dal 2011 ad oggi.

Figura 2. Andamento delle segnalazioni per farmaci e vaccini nel periodo 2001-2014



Analizzando il dato per singole Aziende, si nota come il risultato raggiunto dall'Emilia-Romagna sia stato ottenuto grazie all'aumento del numero di reazioni avverse (ADR) registrato in alcune AUSL quali Reggio Emilia, Modena e Rimini, che ha compensato la riduzione delle ADR segnalate in alcune realtà tra cui l'AUSL e AOSP di Bologna, l'AOSP di Reggio Emilia e l'AUSL di Ferrara (Figura 3).

Se consideriamo il numero di segnalazioni raggruppando le singole Aziende della regione per Area Vasta

(AV) di appartenenza come nella Figura 4, e teniamo conto della popolazione residente in ciascuna area, notiamo come i rispettivi tassi di segnalazione dell'AV Emilia Nord (AVEN) e l'AV del centro (AVEC) mostrino una certa sovrapposibilità, mentre è netta la distanza dell'AV Romagna che ha prodotto il 57% e 36% di segnalazioni in meno rispetto alle altre due aree (AVEN e AVEC).

Figura 3. Segnalazioni per Azienda Sanitaria: 2014 vs. 2013

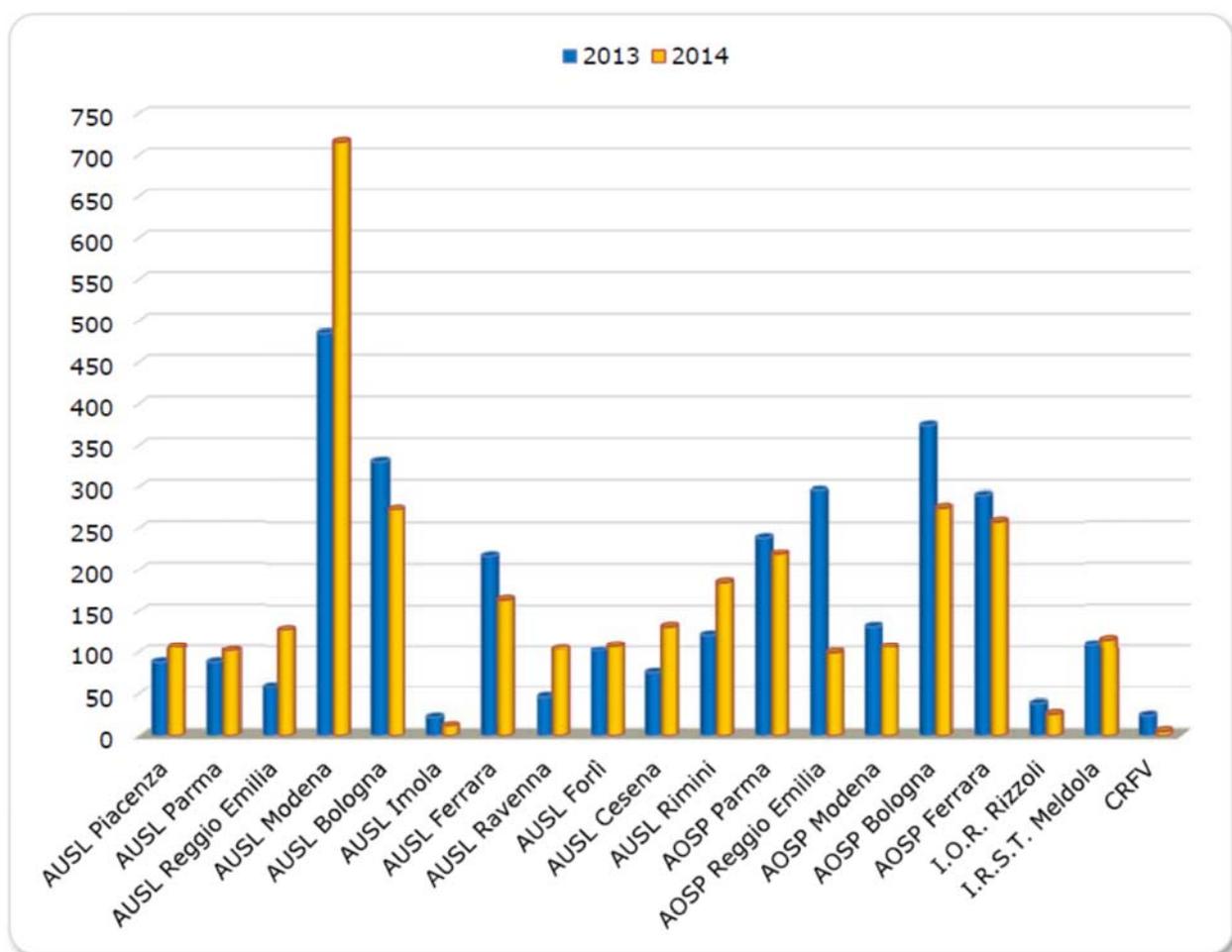
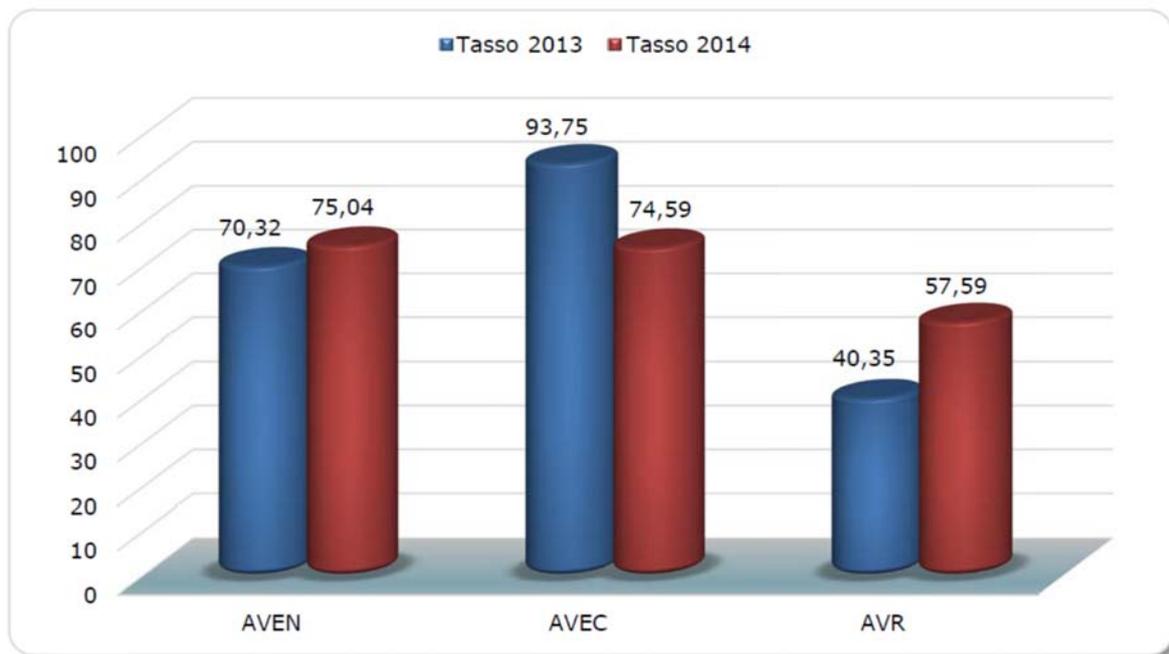


Figura 4. Tasso di segnalazione per Area Vasta: 2014 vs 2013



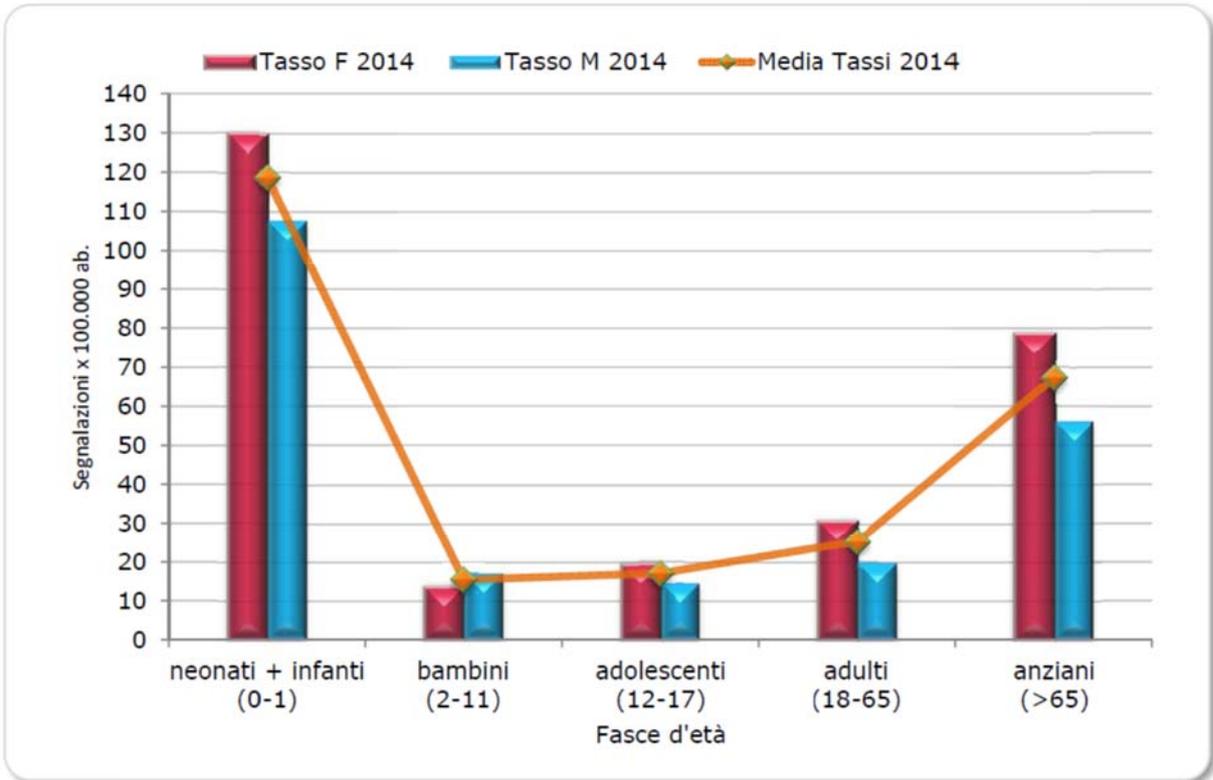
Segnalazioni per sesso e fascia di età

Nella Figura 5 è riportato il numero di segnalazioni registrate nel 2014 in Emilia-Romagna, tassato per la popolazione residente e suddiviso in base al sesso e alla fascia d'età dei pazienti. Come osservato negli anni precedenti, anche nel 2014 il maggior numero di segnalazioni si registra nei neonati e infanti entro l'anno di vita, in virtù di una maggiore propensione a segnalare da parte degli operatori sanitari coinvolti e della normativa che impone la segnalazione di qualsiasi evento avverso osservato in seguito alla somministrazione di un vaccino. L'unico dato che si discosta dal precedente riguarda la distribuzione delle segnalazioni per sesso nella fascia di età 0-1 (neonati e infanti): mentre nel 2013 il numero di segnalazioni era sovrapponibile, quest'anno il numero di casi riguardanti pazienti di sesso femminile è superiore e si discosta in maniera non trascurabile dalle segnalazioni effettuate per il sesso maschile.

Il numero di segnalazioni cala drasticamente nelle fasce d'età successive per poi risalire nei pazienti con oltre 65 anni di età. Quest'ultimo dato è coerente con l'incremento dell'uso dei farmaci dovuto all'invecchiamento della popolazione e alla presenza di numerose comorbidità. Il dato raccolto assume ancor più rilevanza se si considera che si tratta di una popolazione non selezionata e spesso poco rappresentata negli studi clinici che precedono l'immissione in commercio dei farmaci, per la quale l'acquisizione di dati provenienti dall'esperienza post-marketing diventa quindi fondamentale.

In merito al maggior numero di segnalazioni riguardante la popolazione femminile che caratterizza quasi tutte le fasce d'età, essa è di comune riscontro nella letteratura nazionale e internazionale ed è alla base della cosiddetta farmacovigilanza di genere, disciplina in forte sviluppo.

Figura 5. Segnalazioni per sesso e fascia d'età



Fonte della segnalazione

Come negli ultimi anni, anche nel 2014 i medici ospedalieri della nostra Regione hanno dato il contributo maggiore alla segnalazione spontanea, con il 58,4% di segnalazioni effettuate sul totale (Tabella 2). Il dato risulta comunque in calo rispetto al 2013, anno in cui le segnalazioni da medici ospedalieri rappresentavano oltre il 66% del totale. Diversamente da quanto accaduto in passato, nel 2014 i medici di medicina generale hanno incrementato il loro contributo, passando dalle 263 segnalazioni del 2013 alle 425 del 2014 (+62%); la maggior parte delle segnalazioni proviene dalla AUSL di Modena (con 134 segnalazioni) e dalla AUSL di Bologna (95 segnalazioni).

Da un'analisi più approfondita è emerso che tale aumento sia determinato da segnalazioni pervenute dai MMG nel 2014, che hanno riportato reazioni avverse in cui i farmaci sospetti sono degli equivalenti (anastrozolo, letrozolo, clopidogrel, sumatriptan). Di queste segnalazioni, numerose potrebbero

essere state compilate appositamente per giustificare il ritorno al farmaco di marca, comportamento reso possibile da quanto previsto nella nota a firma dell'allora Direttore Generale dell'Assessorato alle politiche per la salute.

Un'altra nota dolente è rappresentata dal calo delle segnalazioni prodotte dagli infermieri (-10%) e soprattutto dai farmacisti (-34%), nonostante contribuissero già in maniera piuttosto limitata.

Ancora molto bassa e in linea con l'anno precedente è la percentuale di schede compilate dai pazienti (0,4%), segno che occorre ancora un po' di tempo affinché la nuova legislazione europea di farmacovigilanza, incentrata anche sul contributo dei pazienti, mostri le proprie ricadute.

Tabella 2. Fonte della segnalazione: confronto 2014 vs. 2013

Segnalatore	Segnalazioni 2013 (% sul totale)	Segnalazioni 2014 (% sul totale)	Diff.% 2014-2013
Med. Ospedaliero	2077 (66,2)	1836 (58,4)	-12
Infermiere	70 (2,2)	63 (2,0)	-10
Farmacista	127 (4,0)	84 (2,7)	-34
Az. Farmac. - Letteratura - Altro*	327 (0,5 9,7 0,1)	353 (3,2)	8
Paziente	11 (0,4)	14 (0,4)	27
Med. Medic. Generale	263 (8,4)	425 (13,5)	62
Specialista	245 (7,8)	317 (10,1)	29
Pediatra libera scelta	16 (0,5)	19 (0,6)	19

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

Tabella 3. Relazione segnalazioni/abitanti/medici

<u>Azienda</u>	<u>Segnalazioni</u>	<u>Abitanti x AUSL*</u>	<u>Segnalazioni x 100.000 abitanti</u>	<u>Medici[§]</u>	<u>Segnalazioni x 100 medici</u>	<u>Medici con almeno una segnalazione (%)</u>
AUSL						
Modena	716	702.761	102	1.564	46	15%
Ferrara	165	355.334	46	726	23	6%
Romagna	533	1.125.124	47	3.144**	17	7%
Cesena***	133	209.805	63	593	22	8%
Forlì***	109	188.357	58	512	21	11%
Rimini***	186	335.331	55	874	21	9%
Ravenna***	105	395.077	27	1.013	10	4%
Parma	102	444.285	23	723	14	5%
Bologna	274	868.575	32	1.999	14	9%
Reggio Emilia	129	534.845	24	959	13	9%
Piacenza	106	288.982	37	808	13	8%
Imola	12	132.876	9	381	3	2%
AOSP/ IRCSS						
IRST IRCSS - Meldola	115	/	/	115	100	28%
S. Anna - FE	259	/	/	471	55	21%
Univ. di Parma	220	/	/	613	36	11%
S. Orsola-Malpighi - BO	276	/	/	853	32	10%
Policlinico - Modena	107	/	/	470	23	9%
S. Maria Nuova - RE	99	/	/	506	20	8%
IOR IRCSS - BO	26	/	/	186	14	4%
Centro Regionale di FV	5	/	/	/	/	/
Totale	3.144	4.452.782*	71	13.518	23	9%

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

* Dato Regionale aggiornato al 1° gennaio 2014 (fonte: <http://statistica.regione.emilia-romagna.it>)

** Dato che tiene conto anche del numero totale de Pediatri di libera scelta non inclusi nel conteggio dei medici delle singole AUSL.

*** La popolazione residente per AUSL fa riferimento all'anno 2013, in quanto a partire dal 2014 tale dato si riferisce esclusivamente all'intera AUSL della Romagna.

§ Sono compresi i medici di medicina generale, dei pediatri di libera scelta, dei dipendenti del SSN e degli universitari.

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

- 71 ADR/100.000 abitanti (4.452.782 ab.*)
- 23 ADR/100 medici

Ai primi posti come numero di segnalazioni per 100 medici troviamo le Ausl di Modena (n=46), di Ferrara (n=23) e l'Area Vasta della Romagna (n=17); nell'ambito di quest'ultima il maggior contributo proviene da Cesena, Forlì e Rimini rispetto a quello dell'Azienda di Ravenna.

A livello ospedaliero, invece, fatta eccezione per l'IRST di Meldola (100 segnalazioni per 100 medici), l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara è al primo posto, e con le sue 55 segnalazioni ogni 100 medici, si discosta in maniera rilevante dalle altre realtà ospedaliere che seguono, tra cui l'Azienda di Parma (36 segnalazioni ogni 100 medici) e quella di Bologna (32 segnalazioni ogni

100 medici). A differenza di quanto osservato per le AUSL, per quanto riguarda le AOSP c'è corrispondenza tra quelle con il maggior numero di segnalazioni ogni 100 medici e il numero di medici con almeno una segnalazione, parametro altrettanto importante per valutare la qualità di un sistema di farmacovigilanza. Il dato regionale relativo al numero di medici con almeno una segnalazione per il 2014 si attesta al 9%, in aumento rispetto ai precedenti anni (7% nel 2013) e di poco inferiore al valore ritenuto ottimale a livello europeo per un efficiente sistema di farmacovigilanza. Anche i valori standard di tasso di segnalazione (≥ 30 segnalazioni/100.000 abitanti) e di percentuale di gravità delle ADR ($\geq 30\%$ segnalazioni), con 71 segnalazioni ogni 100.000 e con il 35% di ADR gravi, sono stati ampiamente superati.

* Dato regionale aggiornato al 1 gennaio 2014 (fonte: <http://statistica.regione.emilia-romagna.it>).

Distribuzione delle segnalazioni per gravità ed esito della reazione avversa

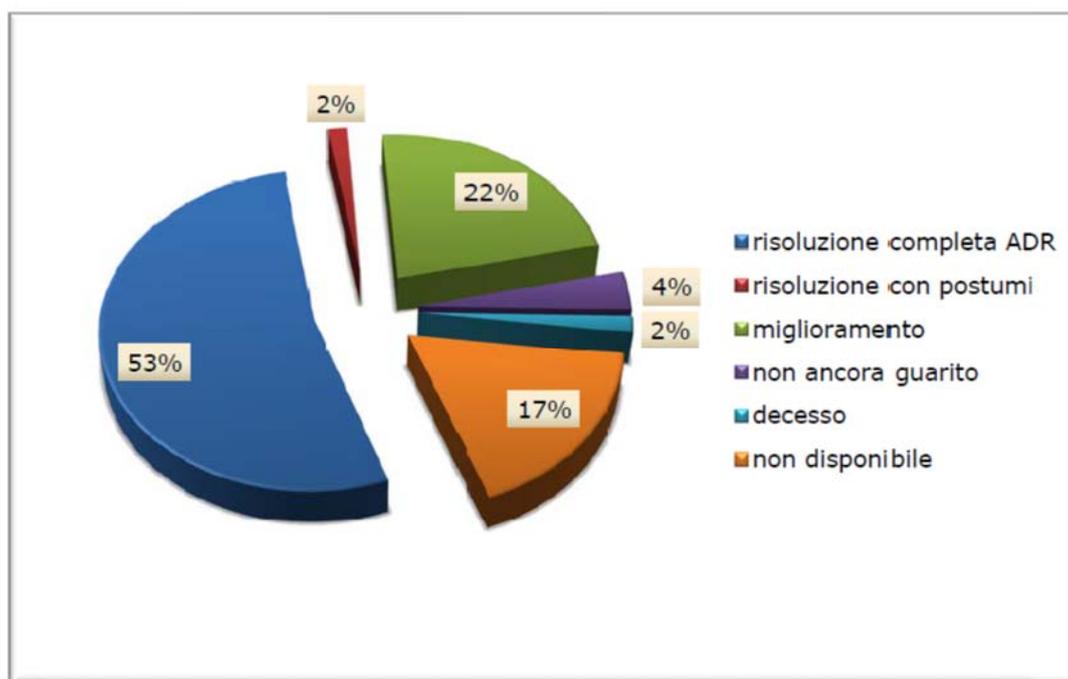
Analogamente al 2013, circa un terzo (34%) delle segnalazioni nel 2014 è stato classificato come grave (Tabella 4), permettendo così di superare il gold standard dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) secondo cui una percentuale pari al 30% di segnalazioni gravi equivale a un efficiente sistema di farmacovigilanza in grado di identificare tempestivamente i segnali di allarme conseguenti all'uso dei farmaci.

La distribuzione delle segnalazioni gravi per Azienda risulta non omogenea, fenomeno già osservato nei precedenti anni. In particolare, le Ausl che danno il maggior contributo sono rappresentate dalla Ausl di Modena, di Bologna e di Ferrara, mentre percentuali inferiori si rilevano per le Ausl di Imola e di Parma. A livello ospedaliero, percentuali elevate si ritrovano per le AOSP di Ferrara e Parma, mentre valori più bassi hanno

riguardato per lo IOR di Bologna e il Policlinico di Modena.

Oltre a quanto definito nell'ambito del progetto MEREAFaPS (Monitoraggio Epidemiologico di Reazioni ed Eventi Avversi da Farmaci in Pronto Soccorso), che ha coinvolto numerosi centri sparsi sull'intero territorio nazionale e che è stato descritto nei precedenti rapporti, va ricordato che, in base alla normativa europea vigente, 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*

Figura 6. Esito delle ADR



Name) nella terminologia MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), e questo facilita sicuramente la loro individuazione essendo la stessa terminologia utilizzata nella RNF.

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 elettronico.

In oltre la metà dei casi segnalati nel 2014, la reazione avversa si è risolta completamente mentre nel 22% è comunque andata incontro a miglioramento. Dal confronto con il 2013 emerge un aumento del numero di schede per cui l'esito dell'ADR non è

disponibile (pari al 10% nel 2013 e al 17% nel 2014), e del numero di decessi (1% nel 2013 vs. 1,8% nel 2014) (Figura 6). Le percentuali rilevate per gli altri esiti sono invece confrontabili nel biennio considerato. Se, da un lato, il valore numerico è in assoluto molto contenuto, non bisogna dimenticare che in questo ambito, anche per il timore di implicazioni medico legali e personali, la sottosegnalazione è ancora molto elevata.

Segnalazioni ad esito fatale

Nel 2014, sono stati segnalati 56 casi di reazioni avverse gravi che hanno portato al decesso del paziente, di cui la metà ha coinvolto pazienti di sesso femminile. Si tratta di un numero molto elevato e mai registrato negli anni precedenti (nel 2013 erano stati raccolti 23 casi di decessi) che tuttavia, come in passato, sembra essere principalmente imputabile ai progetti di farmacovigilanza attiva in pronto soccorso che, benché terminati all'inizio dello scorso anno, hanno continuato a dare i propri frutti anche nei mesi successivi.

I 56 casi raccolti rappresentano l'1,8% di tutte le segnalazioni e il 5,3% delle segnalazioni gravi (Tabella 4). Nella maggior parte dei casi i pazienti erano anziani e in politerapia, anche se non mancano segnalazioni riguardanti pazienti più giovani in terapia ad esempio con farmaci antitumorali, alcuni di più recente introduzione sul mercato come l'ipilimumab, il vemurafenib e l'ibrutinib, altri di uso più consolidato come il bevacizumab e il sunitinib. Diverse sono le segnalazioni da vaccini: un caso riguarda il vaccino pneumococcico mentre 16 segnalazioni sono comparse in pazienti anziani a cui è stato somministrato il vaccino antinfluenzale, di cui 10 riportavano come sospetto il Flud. Ovviamente si tratta del "caso Flud", che ha visto dapprima il ritiro di due lotti da parte dell'AIFA a scopo cautelativo in seguito ad alcune segnalazioni di decessi avvenuti entro 48 ore dalla somministrazione del vaccino, per poi

essere reinseriti in commercio, successivamente agli esiti degli accertamenti eseguiti e confermati anche dal Comitato di Valutazione dei Rischi di Farmacovigilanza dell'Agenzia Europea dei Medicinali. Tale provvedimento ha destato un grosso clamore mediatico, e la diffusione di paura e insicurezza tra la popolazione contribuendo ad un calo drastico del numero di vaccinati, fortunatamente avvenuto nel periodo finale della campagna di prevenzione. Tra i casi associati al Flud, in 2 il segnalatore ha riportato esplicitamente che la causa del decesso non era attribuibile al farmaco mentre per gli altri non veniva indicata. In soli 4 casi non erano stati riportati dei farmaci concomitanti.

Tra i casi più interessanti, vi è quello di una paziente deceduta per una intolleranza al fenobarbital (unico farmaco assunto), di cui però non è stato possibile risalire all'età, e quello di una paziente di 69 anni in politerapia in cui il decesso è subentrato a seguito dell'assunzione di amoxicillina triidrato e alla conseguente comparsa di shock anafilattico. Infine, nell'AUSL di Ferrara sono state segnalati, nel settembre 2014, 5 casi di osteonecrosi della mascella in cui, nonostante l'acido zoledronico fosse l'unico farmaco assunto, il segnalatore ha ritenuto il decesso non dovuto al farmaco.

Va comunque rilevato che in oltre il 70% dei casi, il segnalatore non ha riportato nulla come causa del decesso (n=25) oppure ha dichiarato che il decesso non era dovuto al farmaco (n=16).

Nell'appendice 1 è riportata la tabella che riassume le principali caratteristiche delle 56 segnalazioni ad esito fatale sopra descritte; si precisa che il numero di decessi riportato potrebbe essere sottostimato in quanto il segnalatore potrebbe non aver provveduto ad aggiornare la scheda se il paziente è deceduto in seguito all'inserimento della stessa in RNF, oppure può averlo fatto in un campo a testo libero (es. quello

riservato al follow-up) per cui il dato non poteva emergere dall'analisi aggregata dei dati.

Tabella 4. Segnalazioni gravi e ad esito fatale

Azienda	Segnalazioni	Gravi (decessi)	% Gravi
AUSL			
Modena	716	315 (7)	44
Romagna	533	140 (13)	26
Ravenna	105	29 (3)	28
Forlì	109	46 (7)	42
Cesena	133	18	14
Rimini	186	47 (3)	25
Bologna	274	76 (5)	28
Ferrara	165	43	26
Reggio Emilia	129	22 (1)	17
Piacenza	106	28	26
Parma	102	20 (5)	20
Imola	12	2	17
AOSP/IRCCS			
S.Orsola-Malpighi - BO	276	99 (3)	36
S. Anna - FE	259	128 (10)	49
Parma	220	87 (5)	40
IRST IRCCS - <u>Meldola</u>	115	36	31
<u>Policlinico</u> - Modena	107	24 (5)	22
S. Maria Nuova - RE	99	27 (1)	27
IOR IRCCS. - Bologna	26	6	23
Centro Regionale di FV*	5	2	40
Emilia-Romagna	3.144	1.055 (56)	34

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

Attribuzione del nesso di causalità

La valutazione del nesso di causalità è un passaggio fondamentale che consente di valutare la relazione tra l'assunzione di un farmaco e la comparsa di evento avverso, stimando la probabilità che il farmaco sia implicato nell'insorgenza di tale evento. Questa valutazione può essere effettuata attraverso l'uso di diverse metodologie di cui si avvalgono le agenzie regolatorie di tutto il mondo: in Italia vengono impiegati l'algoritmo di Naranjo (per i farmaci) e quello dell'OMS (per i vaccini).

Anche nel 2014, la maggior parte delle segnalazioni è risultata avere un nesso di causalità probabile o possibile (vedi Tabella 5), mentre una quota più piccola appartiene alla categoria

“altamente probabile”. Questo grazie anche alla qualità elevata delle segnalazioni garantita dal controllo dei responsabili di farmacovigilanza all'atto dell'inserimento 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 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 post-marketing dei vaccini in Italia redatto dall'AIFA con la collaborazione dei CRFV.

Tabella 5. Distribuzione delle segnalazioni in base al nesso di causalità

Nesso di causalità	N. segnalazioni	% sul totale
Molto probabile	44	1,4
Probabile	1.545	49,2
Possibile	1.011	32,2
Dubbio	10	0,3
Nulla	534	17

Segnalazioni da vaccini

Il numero di segnalazioni da vaccini pervenute nel 2014 è pari a 431, corrispondenti al 14% circa del totale delle segnalazioni prodotte nella nostra Regione.

La grande differenza nell'andamento del numero di segnalazioni tra le due categorie (Figura 2) si registra anche a livello nazionale e riflette, fra l'altro, i molteplici progetti di Farmacovigilanza attiva avviati in quasi tutte le Regioni negli ultimi anni che hanno interessato prevalentemente i farmaci. Tuttavia, negli ultimi anni è stata posta una attenzione sempre maggiore ai vaccini; nel 2012 è stato infatti istituito presso l'AIFA un gruppo di lavoro formato da esperti della Farmacovigilanza e dei servizi di Prevenzione, incaricato di monitorare la sicurezza dei vaccini, a cui partecipano anche esperti della Regione Emilia-Romagna, con annessa analisi dei segnali e reportistica specifica. La nostra Regione inoltre, nell'ambito delle attività di farmacovigilanza attiva finanziate dall'AIFA, ha aderito al progetto interregionale di "Sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino", di cui il Veneto è capofila, ed è stata tra le prime a istituire un settore regionale di vaccinovigilanza, afferente al CRFV. Uno degli obiettivi di tale progetto è stimolare la sensibilità alla segnalazione da vaccino, per cui è plausibile che nei prossimi anni la distanza tra il mondo dei farmaci e quello dei vaccini andrà riducendosi.

I vaccini più segnalati con le relative percentuali di segnalazioni gravi sono riportati nella Tabella dell'appendice 2. Il maggior numero di segnalazioni

riguarda il vaccino difterico/epatitico b ricombinante/haemofilus influenzae b coniugato e adiuvato/pertossico acellulare/poliomelitico inattivato/tetanico (136 segnalazioni, di cui il 14% grave) e il vaccino pneumococcico polisaccaridico 13valente (136 segnalazioni, di cui il 12% grave). Segue il vaccino difterico/pertossico/poliomelitico/tetanico (54 segnalazioni, di cui il 11% grave).

Come atteso, le reazioni segnalate sono nella maggior parte dei casi non gravi e localizzate al sito di iniezione (edema, dolore, rossore, tumefazione) e reazioni sistemiche (orticaria, esantema). Non mancano tuttavia situazioni in cui la percentuale di ADR gravi sul totale delle segnalazioni raccolte per un determinato vaccino raggiungono una percentuale elevata: è il caso del vaccino contro morbillo/parotite/rosolia (44% di ADR gravi), del vaccino influenzale adiuvato con MF59c.1 (86%), del vaccino Influenzale inattivato e di quello con virus frammentato (entrambi con il 40% di ADR gravi). Per questi prodotti, la maggior parte delle ADR gravi riguarda casi di piressia che in alcuni pazienti hanno portato all'insorgenza convulsioni febbrili. Il maggior numero di segnalazioni gravi da vaccini si concentra nelle AUSL di Ferrara e di Bologna.

Segnalazioni da farmaci

I principi attivi per cui è stato effettuato il maggior numero di segnalazioni sono il clopidogrel (n=160, di cui il 12% gravi), il letrozolo (n=114, 12% gravi), il warfarin (n=93, 73% gravi) e l'associazione amoxicillina/acido clavulanico (n=92, 40% gravi).

Benché esuli dallo scopo del presente rapporto, non può non essere portato all'attenzione del lettore il fatto che il maggior numero di segnalazioni da clopidogrel e letrozolo riguardino reazioni non gravi di tipo allergico avvenute in corso di terapia con prodotti generici. Per quanto riguarda il clopidogrel, il fenomeno si riscontra anche analizzando le segnalazioni presenti a livello nazionale ma da un'analisi più approfondita emerge chiaramente come quasi tutte le schede provengano dall'Emilia-Romagna e dalla Sicilia e riguardino le specialità Clopidogrel Dr. Reddy's, Clopidogrel Actavis e Clopidogrel Mylan (incluso Mylan Generics). Il numero di tali segnalazioni risulta in aumento dal 2013 ad oggi ed è in controtendenza con quanto sta accadendo in tutte le altre regioni italiane, dove a partire dal 2013 le segnalazioni per i generici del clopidogrel considerati osservano un calo. Tale dato pare rappresentare una distorsione in quanto deriva dalla segnalazione dei MMG per sospetta/mancata efficacia. È in corso presso alcune Aziende Sanitarie un progetto di osservazione specifico per analisi e conferma del fenomeno, in quanto anche la letteratura scientifica continua a fornire prove a supporto della sovrapponibilità tra equivalenti e farmaci di riferimento. Relativamente al

letrozolo, la nostra regione copre il 52% di tutte le segnalazioni presenti nella RNF, seguita, a molta distanza, dalla Lombardia (32 segnalazioni) e dalla Toscana (23 segnalazioni).

Un altro risultato meritevole di attenzione, anche se per motivi diversi, riguarda la presenza ai primi posti tra i farmaci con il maggior numero di segnalazioni sia a livello nazionale che regionale, ormai da molti anni, dell'associazione amoxicillina/acido clavulanico, mentre si colloca in tredicesima posizione l'amoxicillina da sola. Rispetto alle segnalazioni della nostra regione, va precisato che si tratta di reazioni che hanno coinvolto sia la popolazione adulta che quella pediatrica, ma che in entrambi i casi l'associazione amoxicillina/acido clavulanico non rappresenta mai una prima scelta. Poiché questi dati di segnalazione spontanea sono accompagnati da un maggior utilizzo della combinazione rispetto alla monoterapia (in base ai dati contenuti nel rapporto OSMED 2013), peraltro in crescita rispetto a quello della amoxicillina da sola che invece è in diminuzione, sarebbe opportuno intervenire al fine di garantire una maggiore appropriatezza prescrittiva e sicurezza dei pazienti.

Nell'appendice 3 è riportata la tabella con l'elenco completo dei farmaci più segnalati, il dettaglio del numero e della percentuale di ADR gravi.

Segnalazioni gravi e reazioni avverse 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. La Tabella riportata

nell'appendice 4 riporta una selezione di ADR gravi e inattese da farmaci segnalate nella nostra regione nel 2014.

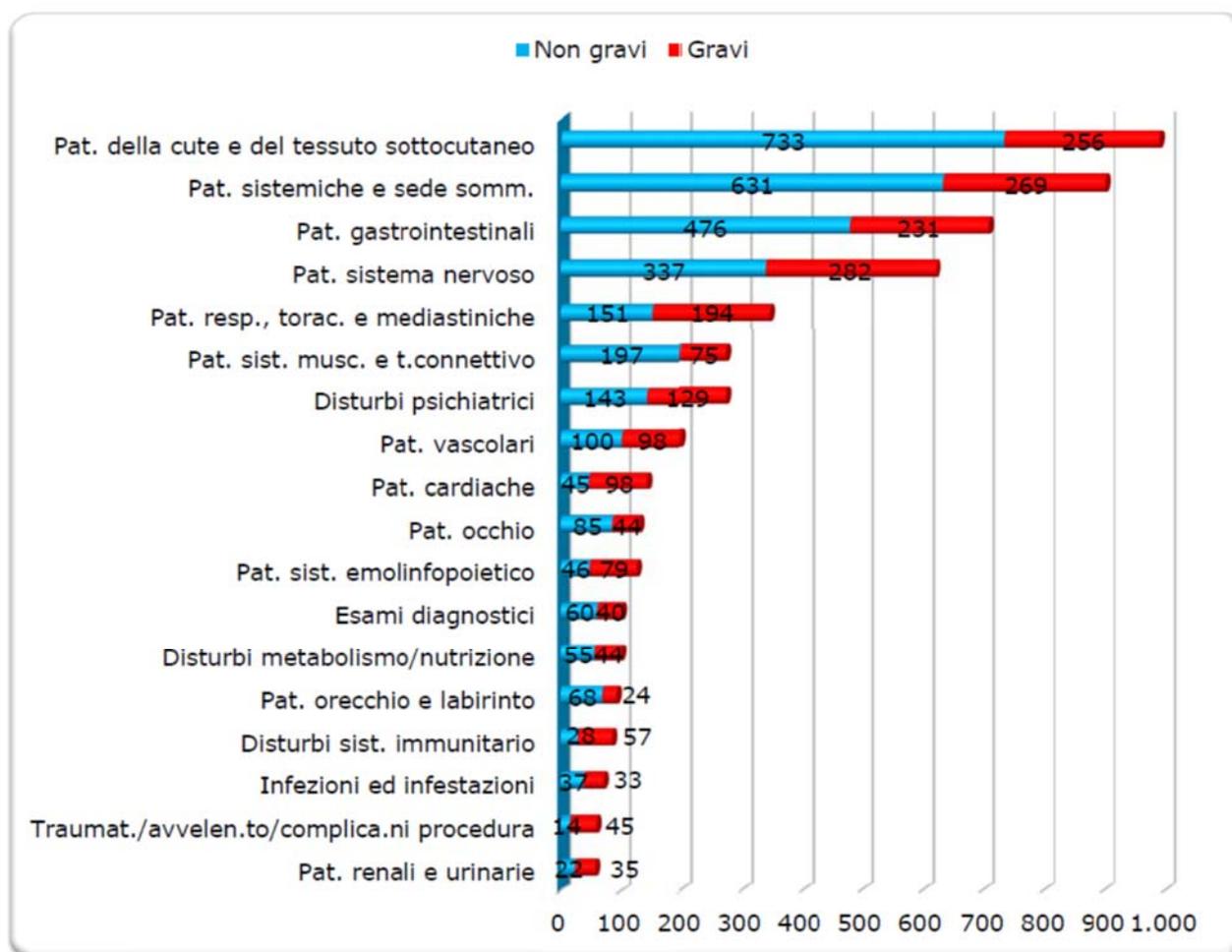
ADR in base alla classificazione sistemica organica MedDRA

La Figura 7 riporta la suddivisione delle ADR gravi e non gravi maggiormente riportate in base alla classificazione sistemica organica (System Organ Class, SOC) del MedDRA.

Le reazioni avverse più frequenti sono a carico di cute e tessuto sottocutaneo

(di cui il 26% di casi relativi a segnalazioni gravi), a seguire i SOC delle "patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione" (30% di casi gravi) e delle "patologie gastrointestinali" (32% di casi gravi).

Figura 7. ADR gravi e non gravi suddivise per SOC



Distribuzione dei farmaci sospetti secondo il primo livello della classificazione ATC

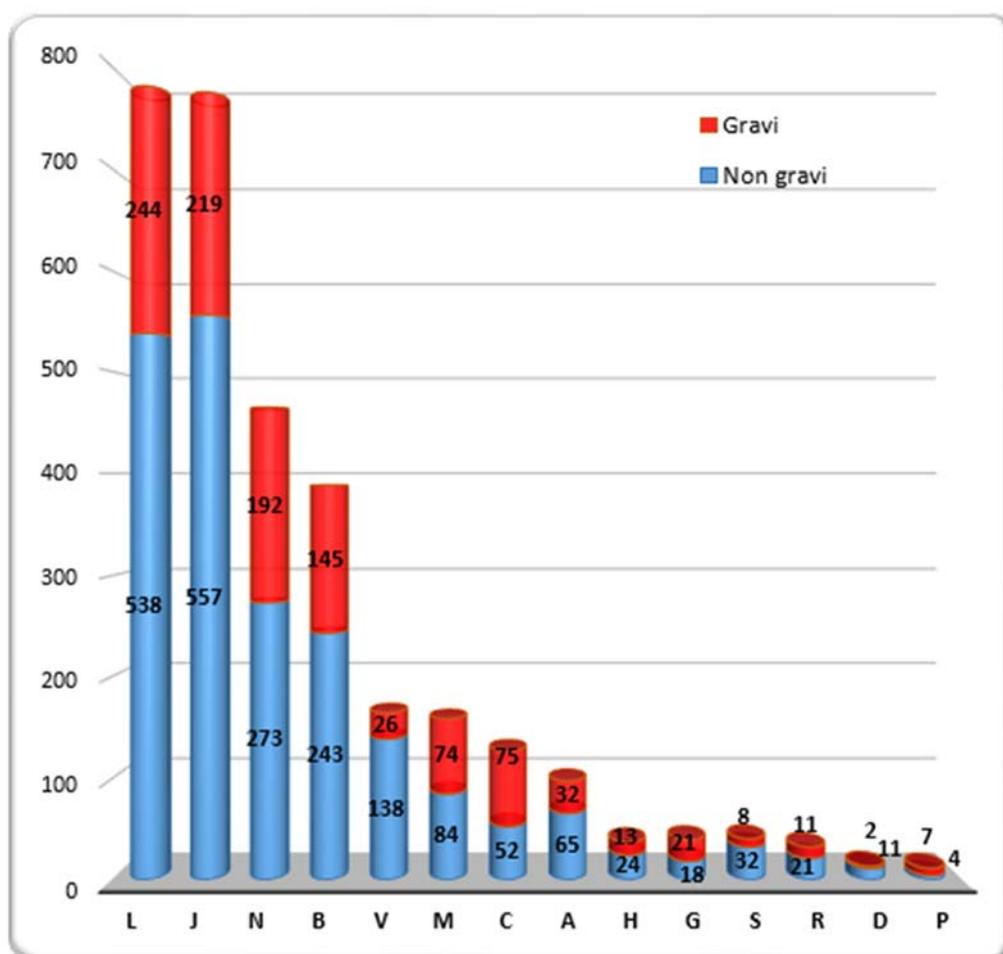
Nell'analisi per categorie terapeutiche (ATC) sono stati inclusi tutti i farmaci indicati come sospetti nelle corrispondenti schede di segnalazione (Figura 8). La somma è superiore al numero di schede per la possibile presenza di più farmaci sospetti in ciascuna scheda.

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), gli antimicrobici per uso sistemico (ATC J), i farmaci attivi sul

sistema nervoso centrale (ATC N; poco meno della metà gravi), e i farmaci attivi sul sangue e sugli organi emopoietici (ATC B).

I principi attivi dei gruppi ATC C, M, N e P si sono rivelati quelli più frequentemente associati a reazioni avverse gravi, con valori generalmente superiori al 40%.

Figura 8. Farmaci sospetti raggruppati per ATC di I livello e gravità delle ADR



Analisi dei segnali da farmaci e vaccini

Analisi dei segnali della banca dati nazionale (Rete Nazionale di Farmacovigilanza)

Nel corso del 2014, 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 dell'analisi riguardante i farmaci di propria competenza (Gruppo ATC C). In particolare, nella 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.

Ricordiamo che 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.

Analisi dei segnali della banca dati europea (Eudravigilance)

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 ADR provenienti dai paesi europei e presenti nella banca dati europea Eudravigilance ai fini dell'individuazione dei "segnali", ovvero identificazione di cambiamenti del profilo rischio-beneficio 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 (emanata a luglio 2012 dalla

commissione europea ma recepita dall'Italia solo nel 2015 attraverso il Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015 (G.U. del 23/06/2015), a 3 anni di distanza), 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 di alcuni farmaci del gruppo C (in particolare nicardipina, digossina, ramipril e idroclorotiazide, manidipina, delapril) e continua la valutazione mensile dei file provenienti dall'EMA.

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. Per ulteriori dettagli si rimanda al rapporto sulla vaccinovigilanza.

Conclusioni

Il notevole incremento del numero di segnalazioni verificatosi nel 2013 è stato confermato anche nel 2014; questo è un elemento essenziale perché riflette fra l'altro la ormai matura consapevolezza degli operatori sanitari dell'importanza della farmacovigilanza indipendentemente da specifici progetti di farmacovigilanza attiva che avevano favorito il balzo osservato nel 2013.

Il dato è positivo anche perché si è osservato un calo di segnalazioni a livello di alcune grosse realtà ospedaliere, a cui erano rivolti i progetti più ambiziosi, a favore di altre aziende sanitarie.

Altro aspetto positivo da evidenziare è il sostanziale incremento delle segnalazioni da parte dei medici di medicina generale che negli anni passati avevano contribuito in misura minore, tuttavia non si deve tacere l'evidenza che gran parte di queste segnalazioni riguarda la mancata efficacia di alcuni farmaci generici e tale fenomeno non ha riscontro nella gran parte delle regioni italiane né nella letteratura scientifica internazionale, che al contrario continua a fornire prove a supporto della sovrapposibilità clinica tra gli equivalenti e i farmaci di riferimento.

Sempre più trascurabile è invece il contributo di infermieri e farmacisti anche

a fronte di specifiche iniziative formative e informative.

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. Invitiamo pertanto tutti gli operatori sanitari a consultare i corrispondenti siti web.

Una importante novità dei prossimi mesi sarà l'avvio del progetto pilota riguardante la segnalazione delle ADR via web, attraverso un sito specifico messo a punto dall'AIFA. La Regione Emilia-Romagna parteciperà con i suoi operatori sanitari e i referenti aziendali e regionali al progetto e a breve partirà una campagna informativa specifica. Questa ulteriore innovazione dovrebbe rendere il sistema di segnalazione regionale e nazionale ancora più efficiente e allineato ai sistemi europei più avanzati, rendendo lo scambio di informazioni sulla sicurezza dei farmaci ancora più rapido per l'adozione di misure precauzionali nell'interesse primario della salute dei cittadini.

Link utili

ER Salute – Il portale del servizio sanitario regionale della Regione Emilia Romagna:
<http://salute.regione.emilia-romagna.it/@@search?Subject%3Alist=Farmacovigilanza>

AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco - La Farmacovigilanza <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modalit%C3%A0-di-segnalazione-delle-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali>

Farmacovigilanza.net: www.farmacovigilanza.net

FOCUS Farmacovigilanza: www.farmacovigilanza.eu

<http://www.sefap.it/>

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 - FDA Safety Alerts 2015: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm428326.htm>

NHS - Clinical Knowledge Summary – Safe practical clinical answer:

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

MHRA Drug safety update: <https://www.gov.uk/drug-safety-update>

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

Appendice 1 - Dettaglio delle segnalazioni ad esito fatale

Azienda (data inserimento)	Età/sexo	Descrizione ADR	Principio/i attivo/i sospetto/i	Principio/i attivo/i concomitante/i	Causa del decesso
ARCISPEDALE S.ANNA - FE (21/01/2014)	82/M	Emorragia cerebrale	Warfarin sodico	/	Il farmaco può avere contribuito
S.ORSOLA-MALPIGHI - BO (24/01/2014)	74/M	Infarto miocardico acuto, Shock cardiogeno	Carboplatino, gemcitabina cloridrato	/	/
A.S.L. FORLÌ (31/01/2014)	74/M	Astenia, Distasia, Emorragia intracranica, Paraparesi	Dabigatran etexilato mesilato	Furosemide, gliclazide, metformina, pantoprazolo sodico sesquidrato, ramipril, simvastatina	/
AZIENDA OSPEDALIERA UNIV. DI PARMA (07/02/2014)	53/F	Mancata risposta terapeutica	Eculizumab	/	Non dovuto al farmaco
A.S.L. MODENA (11/02/2014)	86/F	Ictus ischemico, Trombosi dell'arteria basilare	Rivaroxaban	Bisoprololo emifumarato, calcio carbonato, levotiroxina sodica, lisinopril diidrato/idroclorotiazide, metilprednisolone	Non dovuto al farmaco
POLICLINICO - MO (13/02/2014)	76/M	Tumore neuroendocrino pancreatico	Infliximab	/	Non dovuto al farmaco
A.S.L. FORLÌ (19/02/2014)	71/M	Coma, Disfagia, Emiplegia, Emorragia cerebrale, Incontinenza urinaria, Trombocitopenia	Levetiracetam	Desametasone fosfato sodico, pantoprazolo sodico sesquidrato, ramipril	Il farmaco può avere contribuito
ARCISPEDALE S.ANNA - FE (24/03/2014)	85/F	Fibrinogeno ematico aumentato, Tempo di protrombina prolungato, Tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato	Dabigatran etexilato mesilato	/	Il farmaco può avere contribuito
A.S.L. RIMINI (25/03/2014)	79/M	Emorragia subaracnoidea	Rivaroxaban	/	Il farmaco può avere contribuito
S. MARIA NUOVA - RE (09/04/2014)	59/F	Appetito ridotto, Astenia, Lesione renale acuta, Vomito	Tenofovir disoproxil fumarato	Lamivudina, nevirapina	/
A.S.L. RAVENNA (13/04/2014)	/F	Intolleranza a farmaco	Fenobarbital	/	Il farmaco può avere contribuito

continua

Appendice 1 - Dettaglio delle segnalazioni ad esito fatale

Azienda (data inserimento)	Età/sesso	Descrizione ADR	Principio/i attivo/i sospetto/i	Principio/i attivo/i concomitante/i	Causa del decesso
A.S.L. MODENA (17/04/2014)	75/M	Emorragia cerebrale	Warfarin sodico	Acido folico, allopurinolo, atorvastatina calcio triidrato, ciclosporina, doxazosina mesilato, epoetina beta, fentanyl, furosemide, pantoprazolo, potassio canrenoato, prednisone, pregabalin	/
A.S.L. REGGIO EMILIA (03/05/2014)	54/M	Perforazione intestinale	Bevacizumab	Fluorouracile, irinotecan cloridrato triidrato	Il farmaco può avere contribuito
AUSL ROMAGNA - SEDE DI FORLÌ (06/06/2014)	77/F	Emorragia cerebrale	Alteplasi	/	/
ARCISPEDALE S.ANNA - FE (10/06/2014)	74/M	Polineuropatia	Brentuximab vedotin	Aciclovir, ceftazidima pentaidrato, ciprofloxacina, citalopram bromidrato, enoxaparina sodica, fluconazolo	/
AUSL ROMAGNA - SEDE DI FORLÌ (10/06/2014)	82/F	Emorragia cerebrale, Fibrillazione atriale, Iperensione, Pressione endocranica aumentata	Warfarin sodico	Lisinopril diidrato/idroclorotiazide	/
ARCISPEDALE S.ANNA - FE (25/06/2014)	64/F	Patologia cardiovascolare	Epoetina zeta	/	/
AZIENDA OSPEDALIERA UNIV. DI PARMA (11/07/2014)	64/F	Arresto cardio-respiratorio, Cirrosi epatica, Iperattività psicomotoria, Ipercappnia, Peritonite batterica, Polmonite da aspirazione	Interferone alfa 2a pegilato, ribavirina, telaprevir	/	Il farmaco può avere contribuito
A.S.L. RIMINI (23/07/2014)	65/M	Arresto cardiaco	Sunitinib maleato	Leuprorelina acetato	Il farmaco può avere contribuito
A.S.L. RAVENNA (30/07/2014)	42/F	Diarrea, Insufficienza cardiaca, Polmonite, Sepsì	Docetaxel	/	Il farmaco può avere contribuito
A.S.L. MODENA (01/08/2014)	86/F	Arresto respiratorio, Coma, Emorragia cerebrale, Pressione endocranica aumentata	Warfarin sodico	Aloperidolo, clotiapina, furosemide, lansoprazolo, potassio cloruro, senna foglia, trazodone cloridrato	/
S.ORSOLA-MALPIGHI - BO (02/09/2014)	74/M	Diarrea, Fibrillazione atriale, Insufficienza cardiaca, Iperpiressia, Ipertransaminasemia, Melena	Ipilimumab	/	Non dovuto al farmaco

continua

Appendice 1 - Dettaglio delle segnalazioni ad esito fatale

Azienda (data inserimento)	Età/ sesso	Descrizione ADR	Principio/i attivo/i sospetto/i	Principio/i attivo/i concomitante/i	Causa del decesso
ARCISPEDALE S.ANNA - FE (16/09/2014)	59/F	Osteonecrosi della mandibola/mascella	Acido zoledronico monoidrato	/	Non dovuto al farmaco
ARCISPEDALE S.ANNA - FE (17/09/2014)	77/M	Osteonecrosi della mandibola/mascella	Acido zoledronico monoidrato	/	Non dovuto al farmaco
ARCISPEDALE S.ANNA - FE (17/09/2014)	55/F	Osteonecrosi della mandibola/mascella	Acido zoledronico monoidrato	/	Non dovuto al farmaco
ARCISPEDALE S.ANNA - FE (17/09/2014)	65/M	Osteonecrosi della mandibola/mascella	Acido zoledronico monoidrato	/	Non dovuto al farmaco
ARCISPEDALE S.ANNA - FE (17/09/2014)	62/M	Osteonecrosi della mandibola/mascella	Acido zoledronico monoidrato	/	Non dovuto al farmaco
AZIENDA OSPEDALIERA UNIV. DI PARMA (26/09/2014)	49/M	Ipertrigliceridemia	Vemurafenib	Acido acetilsalicilico, acido folico, allopurinolo, amlodipina besilato, atenololo, calcio lattogluconato/calcio carbonato, calcitriolo, desametasone fosfato sodico, duloxetina cloridrato, enoxaparina sodica, gabapentin, lansoprazolo, lorazepam, morfina c	/
POLICLINICO - MO (29/09/2014)	67/F	Emotorace, Insufficienza respiratoria, Leucocitosi	Ibrutinib	Metilprednisolone, prednisone	Dovuto alla reazione avversa
A.S.L. MODENA (30/09/2014)	55/F	Embolia polmonare e infarto polmonare, Urosepsi	Delta-9-tetraidrocannabinolo /cannabidiolo	Amantadina cloridrato, baclofene, duloxetina cloridrato	Non dovuto al farmaco
A.S.L. RAVENNA (22/10/2014)	65/F	Cancro del polmone non a piccole cellule, Frattura di femore, Morte	Pemetrexed disodico	Cisplatino	/
AZIENDA OSPEDALIERA UNIV. DI PARMA (06/11/2014)	82/M	Accidente cerebrovascolare	Dolutegravir	Leuprorelina acetato	Causa sconosciuta
A.S.L. MODENA (24/11/2014)	69/M	Dolore toracico, Iperidrosi, Piressia, Stato confusionale, Tachicardia	Vaccino influenzale adiuvato con mf59c.1	Amlodipina besilato, doxazosina mesilato, nebivololo	/

continua

Appendice 1 - Dettaglio delle segnalazioni ad esito fatale

Azienda (data inserimento)	Età/sesso	Descrizione ADR	Principio/i attivo/i sospetto/i	Principio/i attivo/i concomitante/i	Causa del decesso
A.S.L. BOLOGNA (25/11/2014)	90/M	Piressia	Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato 13valente adsorbito	Bisoprololo emifumarato, ciproterone acetato, furosemide, ramipril, warfarin sodico	/
AZIENDA OSPEDALIERA UNIV. DI PARMA (27/11/2014)	79/F	Linfoma diffuso a grandi cellule B	Eculizumab	Repaglinide, vildagliptin	Non dovuto al farmaco
A.S.L. FORLÌ (28/11/2014)	77/F	Morte improvvisa, Shock cardiogeno	Vaccino influenzale adiuvato con mf59c.1	Ramipril/idroclorotiazide, simvastatina	/
A.S.L. PARMA (28/11/2014)	94/M	Dispnea	Vaccino influenzale adiuvato con mf59c.1	Levoacetilcarnitina cloridrato, lorazepam, nitroglicerina, potassio canrenoato, zolpidem tartrato	/
A.S.L. PARMA (29/11/2014)	68/F	Lesione renale acuta	Daptomicina	/	/
S.ORSOLA-MALPIGHI - BO (01/12/2014)	72/F	Acidosi metabolica, Arresto cardio-respiratorio, Astenia, Eritema, Insufficienza multi-organo	Vaccino influenzale inattivato	Acido acetilsalicilico, allopurinolo, atorvastatina, clonazepam, furosemide, insulina, irbesartan	Il farmaco può avere contribuito
A.S.L. RIMINI (01/12/2014)	71/M	Edema polmonare acuto	Vaccino influenzale adiuvato con mf59c.1	Acido acetilsalicilico, beclometasone dipropionato, bisoprololo emifumarato, desametasone fosfato sodico, fentanil, furosemide, ipratropio bromuro, levetiracetam, morfina solfato, pantoprazolo sodico sesquidrato, repaglinide, silodosina	Non dovuto al farmaco
ARCISPEDALE S.ANNA - FE (01/12/2014)	80/F	Polmonite	Vaccino influenzale adiuvato con mf59c.1	Ceftriaxone disodico, levofloxacina emidrato	Non dovuto al farmaco
A.S.L. BOLOGNA (02/12/2014)	83/M	Insufficienza respiratoria	Vaccino influenzale adiuvato con mf59c.1	/	/
A.S.L. BOLOGNA (02/12/2014)	92/F	Piressia, Sepsi	Vaccino influenzale adiuvato con mf59c.1	Acido folico, pantoprazolo sodico sesquidrato	/
A.S.L. PARMA (03/12/2014)	83/M	Arresto cardiaco	Vaccino influenzale inattivato	Isosorbide dinitrato, propranololo cloridrato, simvastatina	Causa sconosciuta
A.S.L. PARMA (03/12/2014)	95/F	Diarrea, Piressia	Vaccino influenzale inattivato	/	Non dovuto al farmaco

continua

Appendice 1 - Dettaglio delle segnalazioni ad esito fatale

Azienda (data inserimento)	Età/sesso	Descrizione ADR	Principio/i attivo/i sospetto/i	Principio/i attivo/i concomitante/i	Causa del decesso
A.S.L. BOLOGNA (04/12/2014)	89/M	Arresto cardio-respiratorio	Vaccino influenzale virione split inattivato	/	/
POLICLINICO - MO (06/12/2014)	74/F	Arresto cardiaco	Vaccino influenzale adiuvato con mf59c.1	/	/
A.S.L. FORLÌ (06/12/2014)	87/M	Blocco atrioventricolare completo	Vaccino influenzale virione split inattivato	/	Non dovuto al farmaco
POLICLINICO - MO (09/12/2014)	87/F	Insufficienza respiratoria acuta	Vaccino influenzale adiuvato con mf59c.1	/	/
A.S.L. PARMA (09/12/2014)	81/M	Morte	Vaccino influenzale inattivato	/	Causa sconosciuta
A.S.L. MODENA (11/12/2014)	69/F	Coma, Perdita di coscienza, Shock anafilattico	Amoxicillina triidrato	Allopurinolo, atorvastatina calcio triidrato, calcitriolo, carvedilolo, levotiroxina sodica, venlafaxina	/
AUSL ROMAGNA - SEDE DI FORLÌ (13/12/2014)	84/M	Dispnea, Edema della lingua, Gastroenterite, Ipercreatininemia	Ceftriaxone, claritromicina, furosemide, paracetamolo	/	/
A.S.L. BOLOGNA (18/12/2014)	40/M	Suicidio riuscito	Paliperidone palmitato, venlafaxina cloridrato	Clonazepam	/
A.S.L. MODENA (19/12/2014)	58/M	Polmonite	Regorafenib	/	Il farmaco può avere contribuito
ARCISPEDALE S. ANNA - FE (19/12/2014)	83/F	Accidente cerebrovascolare	Epoetina zeta	Amlodipina, clonidina, metoprololo, rosuvastatina sale di calcio, sertralina	Non dovuto al farmaco
POLICLINICO - MO (22/12/2014)	93/F	Crisi ipertensiva, Dispnea	Vaccino influenzale adiuvato con mf59c.1	/	/

Appendice 2 - Vaccini maggiormente segnalati

Vaccino	N. segnalazioni	Gravi (%)
Difterico/epatitico b ricombinante/haemofilus influenzae b coniugato e adiuvato/pertossico acellulare/poliomelitico inattivato/tetanico	136	19 (14)
Pneumococcico polisaccaridico coniugato 13valente adsorbito	136	17 (12)
Difterico/pertossico/poliomelitico/tetanico	54	6 (11)
Morbillo/parotite/rosolia	43	19 (44)
Meningococcico gruppo c coniugato con tossoide difterico	34	9 (26)
Papillomavirus umano (tipi umani 6, 11, 16, 18)	22	4 (18)
Influenzale adiuvato con MF59c.1	21	18 (86)
Difterico adsorbito/tetanico adsorbito	20	4 (20)
Pneumococcico	20	1 (5)
Influenzale virione split inattivato	19	6 (32)
Difterico adsorbito/pertossico adsorbito/tetanico adsorbito	16	1 (6)
Influenzale inattivato	10	4 (40)
Influenzale virus frammentato	10	4 (40)
Tetanico adsorbito	9	2 (22)

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 post-marketing dei vaccini in Italia redatto dall'AIFA con la collaborazione del CRFV.

Appendice 3 - Farmaci maggiormente segnalati

Farmaco	Segnalazioni	Gravi (%)
Clopidogrel	160	19 (12)
Letrozolo	114	14 (12)
Warfarin	93	68 (73)
Amoxicillina/acido clavulanico	92	37 (40)
Anastrozolo	75	8 (11)
Iomeprolo	73	17 (23)
Olanzapina	56	18 (32)
Interferone alfa	48	11 (23)
Ribavirina	46	11 (24)
Quetiapina	40	16 (40)
Leflunomide	40	3 (8)
Dabigatran	39	11 (28)
Amoxicillina	38	17 (45)
Ketoprofene	37	18 (49)
Acido acetilsalicilico	34	16 (47)
Ioversolo	33	1 (3)
Carboplatino	32	15 (47)
Oxaliplatino	31	15 (48)
Paclitaxel	31	16 (52)
Donepezil	26	4 (15)
Docetaxel	25	12 (48)
Tramadolo	24	11 (46)
Vemurafenib	24	4 (17)
Paracetamolo/codeina	24	10 (42)
Ibuprofene	24	13 (54)
Infliximab	23	5 (22)
Everolimus	23	10 (43)
Paracetamolo	22	9 (41)
Sumatriptan	22	3 (14)
Ciprofloxacina	21	10 (48)
Fluorouracile	21	14 (67)
Levofloxacina	20	6 (30)
Rivaroxaban	20	14 (70)
Acido zoledronico	20	14 (70)
Ceftriaxone	20	10 (50)
Capecitabina	19	6 (32)
Diclofenac	18	9 (50)
Cetuximab	17	10 (59)
Sunitinib	16	5 (31)
Irinotecan	16	8 (50)

Appendice 3 - Farmaci maggiormente segnalati

Farmaco	Segnalazioni	Gravi (%)
Risperidone	16	6 (38)
Teriparatide	14	1 (7)
Rivastigmina	14	3 (21)
Pirfenidone	14	2 (14)
Pazopanib	14	2 (14)
Bortezomib	14	5 (36)
Nilotinib	14	2 (14)
Apixaban	13	2 (15)
Sodio	13	5 (38)
Bevacizumab	13	4 (31)
Bicalutamide	13	()
Alprazolam	12	9 (75)
Cisplatino	12	8 (67)
Etanercept	12	3 (25)
Filgrastim	12	5 (42)
Gemcitabina	12	4 (33)
Netilmicina	12	()
Sertralina	12	6 (50)
Doxorubicina	11	9 (82)
Lorazepam	11	9 (82)
Tiocolchicoside	11	8 (73)
Levetiracetam	11	7 (64)
Etoricoxib	11	2 (18)
Boceprevir	11	4 (36)
Atorvastatina	11	4 (36)
Abacavir/lamivudina	11	1 (9)
Amlodipina	11	5 (45)
Trastuzumab	11	6 (55)
Claritromicina	11	7 (64)
Ramipril	10	6 (60)
Sorafenib	10	4 (40)
Oxicodone cloridrato/naloxone cloridrato diidrato	10	2 (20)
Enoxaparina	10	4 (40)
Efavirenz	10	2 (20)
Delta-9-tetraidrocannabinolo/cannabidiolo	10	3 (30)
Delorazepam	10	8 (80)
Allopurinolo	10	6 (60)
Amiodarone	10	8 (80)
Digossina	10	9 (90)

Appendice 4 - Dettaglio delle ADR gravi e inattese da farmaci maggiormente segnalati

continua

Farmaco	ADR (secondo la terminologia MedDRA)
Warfarin	Abasia, acidosi metabolica, afasia, alterazione dell'andatura, amnesia, arresto respiratorio, ascesso, asimmetria facciale, attacco ischemico transitorio, bradicardia, cadute a terra improvvise, stato confusionale, traumatismo, ulcera duodenale, vertigine, vertigine posizionale
Amoxicillina/acido clavulanico	Astenia, broncospasmo, crisi asmatica, dispnea, distensione dell'addome, dolore addominale, dolore addominale superiore, dolore pelvico, malessere, parestesia, piressia, sopore, tachicardia
Clopidogrel	Acidosi metabolica, afasia, astenia, collera, ipercloridria, parkinsonismo, restenosi di arteria coronarica, singhiozzi, tachicardia, tosse
Ketoprofene	Acidosi respiratoria, bocca secca, disfonia
Olanzapina	Delirio, diarrea, disturbo di adattamento con alterazioni comportamentali, disturbo di comportamento, disturbo psicotico, farmaco inefficace, iperidrosi, iponatremia, labilità affettiva, miosi, parestesia, scompenso psichiatrico, tentato suicidio, vomito
Amoxicillina	Coma, congiuntivite, disfonia, edema periferico
Iomeprolo	Saturazione di ossigeno diminuita
Acido acetilsalicilico	Abuso di farmaci, artralgia, autolesionismo intenzionale, capacità psicomotorie compromesse, disfagia, disfonia, dispnea da sforzo, disturbo della parola, ictus embolico, ictus ischemico, paresi facciale, pupille diseguali
Paclitaxel	Afasia, arresto respiratorio, cianosi, perdita di coscienza, proteinuria, saturazione di ossigeno diminuita
Quetiapina	Abuso di farmaci, allucinazione visiva, alterazione dell'andatura, arresto respiratorio, capacità psicomotorie compromesse, confabulazione, disorientamento, iperattività psicomotoria, irrequietezza, problema di efficacia misurata del prodotto, tossicità ad agenti vari
Carboplatino	Agitazione, angina pectoris, cianosi, dolore, dolore agli arti, infarto miocardico acuto, iperidrosi, microangiopatia trombotica, proteinuri
Oxaliplatino	Cianosi, infarto miocardico acuto, malessere, pancitopenia, polso assente, pre-sincope, rigidità muscolare, shock, stridore
Fluorouracile	Insufficienza cardiaca, insufficienza epatica, insufficienza nella funzione renale, parestesia, piressia, polso assente, tachicardia, tremore

continua

Appendice 4 - Dettaglio delle ADR gravi e inattese da farmaci maggiormente segnalati

Farmaco	ADR (secondo la terminologia MedDRA)
Letrozolo	Linfadenopatia, marcatore tumorale aumentato, nausea
Rivaroxaban	Edema polmonare acuto, ictus embolico, ictus ischemico, infarto miocardico acuto, trombosi dell'arteria basilare, mononeuropatia multipla
Ibuprofene	Abuso di farmaci, ostruzione reversibile delle vie aeree, irritazione oculare
Docetaxel	Embolia polmonare e infarto polmonare, insufficienza epatica, tachicardia, perdita di coscienza, pancitopenia, pallore, neutropenia febbrile, malessere, leucopenia, ipotensione, ipersensibilità a farmaci
Dabigatran	Appetito ridotto, astenia, distasia, fibrinogeno ematico aumentato, ictus ischemico, tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato, tempo di protrombina prolungato, peso diminuito, paraparesi
Interferone alfa	Edema gravitazionale, ipercapnia, lesione renale acuta
Ribavirina	Arresto cardio-respiratorio, astenia, cirrosi epatica, infarto polmonare, piressia, peritonite batterica, lesione renale acuta, ipercapnia, iperattività psicomotoria, insufficienza cardiaca
Tramadololo	Amimia, astenia, brividi, disartria, disturbo dell'equilibrio, emicrania, iperattività psicomotoria, ipercloridria, ipoglicemia, malessere, sete, sopore, vaneggiamento, vertigine
Ceftriaxone	Arresto respiratorio, clono, dolore addominale, malessere, mialgia, parestesia, perdita di coscienza, spasmi muscolari, tremore, tumefazione del viso, ustione esofagea
Cetuximab	Disfunzione ventricolare, emangioma della cute, ipertensione, malessere, sottoslivellamento del segmento ST dell'elettrocardiogramma, tosse, tremore
Ciprofloxacina	Coma, flebite, flebite in sede di infusione, insufficienza respiratoria, irritabilità, sentire caldo
Everolimus	Adenocarcinoma del retto, attacco ischemico transitorio, gastroenterite, infezione polmonare, rabdomiolisi
Paracetamolo/codeina	Clono, disartria, disorientamento, disturbo dell'equilibrio, letargia, perdita di coscienza, sincope, sopore

