



**Rapporto sulle attività di
Farmacovigilanza
Regione Emilia-Romagna
anno 2017**

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

SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE *Responsabile Servizio Luca Barbieri*
Area Farmaco e Dispositivi Medici *Professional Valentina Solfrini*

Direzione Generale Cura della persona, salute e welfare *Direttore Generale Petropulacos Kyriakoula*

Centro Regionale di Farmacovigilanza

Ester Sapigni *Responsabile*

Maria Grazia Pascucci *Referente VaccinoVigilanza; Servizio Prevenzione collettiva e Sanità pubblica*

Laura Marzi *Collaboratore*

Anna Maria Potenza *Collaboratore*

Maria Silvia Romio *Collaboratore*

Delia Furio *Collaboratore*

Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC) – Unità Farmacologia, Università Bologna

Domenico Motola *Collaboratore*

Alberto Vaccheri *Collaboratore*

Giulia Bonaldo *Collaboratore*

Responsabili Aziendali di Farmacovigilanza delle Strutture sanitarie (anno 2017)

Simonetta Radici, AUSL Piacenza

Giovanna Negri, AUSL Parma

Antonio Ferretti, AOSP Parma

Elisa Iori, AUSL Reggio Emilia

Lidia Fares, AOSP Reggio Emilia

Nilla Viani, AUSL Modena

Mauro Mancini, AOSP Modena

Elisa Sangiorgi, AUSL Bologna

Cristina Puggioli, AOSP Bologna

Antonella Fadda, AUSL Imola

Massimiliano Luppi, IOR

Anna Marra, AUSL e AOSP Ferrara

Matilde Palazzi, AUSL Romagna - Ravenna

Gianfranco Ravaglia, AUSL Romagna - Forlì

Manuela Baraghini, AUSL Romagna - Cesena

Alba Plescia, AUSL Romagna - Rimini

Indice

Introduzione	Pag. 5
Andamento della segnalazione a livello nazionale e regionale	Pag. 5
Segnalazioni per Azienda sanitaria	Pag. 7
Progetti di Farmacovigilanza attiva - progettualità 2016/2018	Pag. 9
Segnalazioni per sesso e fascia d'età	Pag. 11
Fonte della segnalazione	Pag. 12
Segnalazioni da Vigifarmaco	Pag. 13
Distribuzione delle segnalazioni per gravità ed esito della reazione avversa	Pag. 15
Focus sui casi di decesso	Pag. 17
Attribuzione del nesso di causalità	Pag. 18
Segnalazioni di eventi avversi a seguito di vaccinazione (adulti e bambini)	Pag.19
Segnalazioni da farmaci	Pag. 21
Distribuzione dei farmaci sospetti secondo I livello della classificazione ATC	Pag. 23
Segnalazioni di ADR da: errore terapeutico, abuso, misuso, uso off-label, sovradosaggio ed esposizione professionale	Pag. 24
ADR in base alla classificazione MedDRA – SOC e PT	Pag. 26
Analisi dei segnali da farmaci e vaccini	Pag. 27
Conclusioni	Pag. 29
Link utili	Pag. 30

Indice delle tabelle

Tabella 1. Segnalazioni per Struttura Sanitaria anno 2017 vs 2016	Pag. 7
Tabella 2. Progetti di FV attiva multiregionali e regionali, progettualità 2016-2018	Pag. 9
Tabella 3. Numero segnalazioni scaturite nel 2017 nell'ambito dei progetti di FV attiva multiregionali e regionali	Pag. 10
Tabella 4. Numero segnalazioni gravi classificate secondo nesso di causalità	Pag. 18
Tabella 5. Numero di volte in cui ciascun vaccino è stato segnalato come sospetto, anno 2017 seguito a vaccinazione	Pag. 20
Tabella 6. Numero casi da errore terapeutico	Pag. 25
Tabella 7. Confronto tra modalità di compilazione delle segnalazioni: codifica PT e/o campo scheda compilato	Pag. 25
Appendice	
Tabella A. Numero di volte in cui ciascun farmaco è stato segnalato come sospetto, anno 2017	Pag. I

Indice delle figure

Figura 1. Tasso segnalazioni per Regione: confronto 2017 vs. 2016	Pag. 5
Figura 2. Andamento delle segnalazioni in Emilia-Romagna dal 1999 al 2017	Pag. 6
Figura 3. Tasso complessivo di segnalazione (N. segnalazioni x 100.000 ab/anno) per Area Vasta 2017 vs 2016	Pag. 8
Figura 4. Segnalazioni per sesso e fascia d'età, anno 2017	Pag. 11
Figura 5. Numero di schede per fonte, anno 2017	Pag. 12
Figura 6. Numero di segnalazione inserite tramite Vigifarmaco, 2017 vs 2016	Pag. 13
Figura 7. Distribuzione delle segnalazioni inserite tramite Vigifarmaco per Regione, 2017 vs 2016	Pag. 13
Figura 8. Fonte delle segnalazioni inserite in Vigifarmaco, 2017 vs 2016	Pag. 14
Figura 9. Criterio di gravità	Pag. 15
Figura 10. Esito delle segnalazioni gravi	Pag. 16
Figura 11. Farmaci sospetti raggruppati per ATC di I livello e gravità riportata sulla scheda	Pag. 23
Figura 12. Percentuale di segnalazioni legate ad abuso, errore terapeutico, overdose, off label, esposizione professionale	Pag. 24
Figura 13. ADR gravi e non gravi suddivise per SOC	Pag. 26

Introduzione

Le attività di farmacovigilanza, finalizzate a valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e ad assicurare, per tutti i medicinali in commercio, un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione, si basano sulla segnalazione spontanea delle reazioni avverse a farmaci e vaccini da parte di operatori sanitari e cittadini.

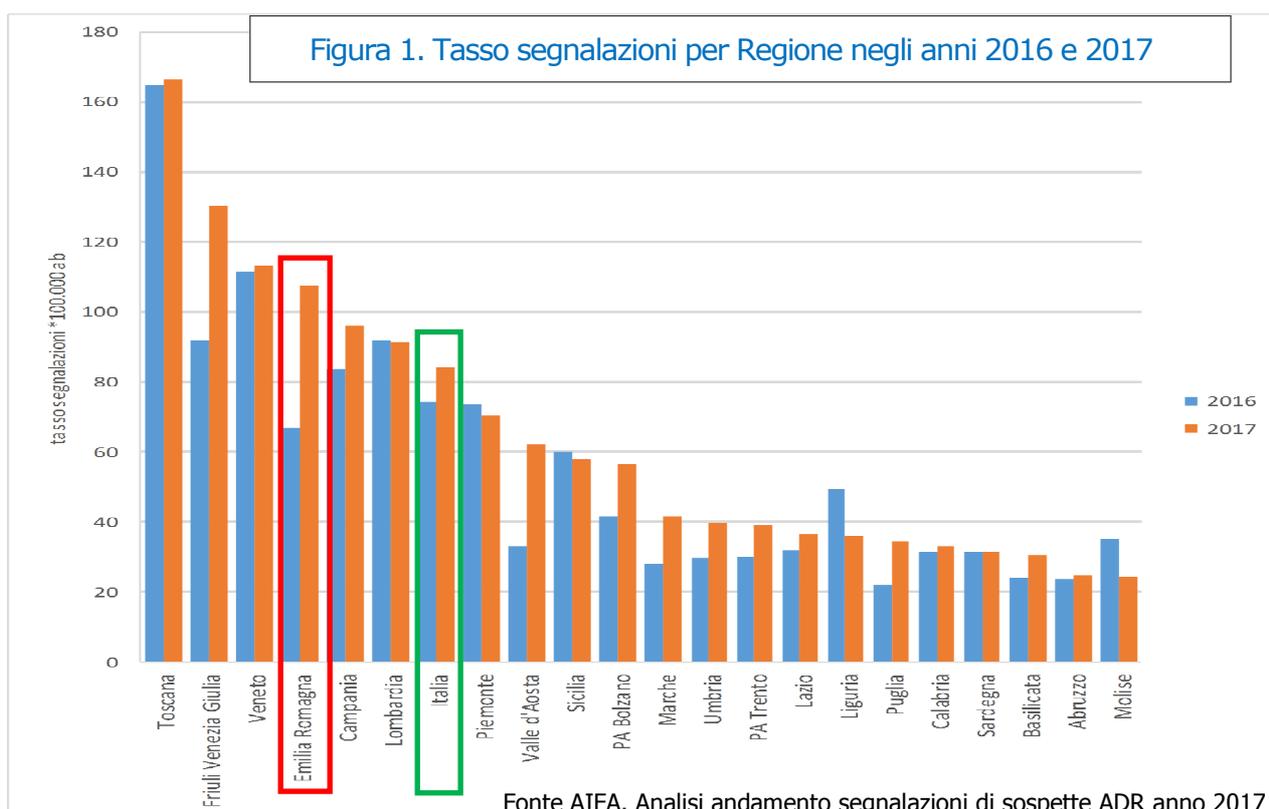
Andamento della segnalazione a livello nazionale e regionale

Nel corso del 2017, per la regione Emilia-Romagna, sono state raccolte in totale nella Rete Nazionale di farmacovigilanza (RNF) 4.779 schede di segnalazione di sospette reazioni avverse a farmaci o a vaccini, facendo registrare un tasso di segnalazione regionale pari a 107 segnalazioni per 100.000 abitanti, contro le 82 a livello nazionale (**Figura 1**). L'aumento delle segnalazioni registrato nella nostra Regione nel 2017 si inserisce in un contesto nazionale in cui, rispetto al 2016, il tasso di segnalazione è aumentato nella maggior

parte delle regioni italiane. Tale incremento è stato influenzato verosimilmente dalla conduzione di progetti di farmacovigilanza attiva che hanno coinvolto nel corso dell'anno varie regioni italiane, nonché dal contributo apportato dall'istituzione di Centri di Farmacovigilanza presso alcune Regioni che ancora non ne disponevano, a partire dal 2015.

Il parametro utilizzato a livello internazionale per classificare la performance è il tasso di segnalazioni per milione di abitanti e il valore definito Gold standard che, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, testimonia l'efficienza di un sistema di farmacovigilanza è 300 segnalazioni/1.000.000 di abitanti.

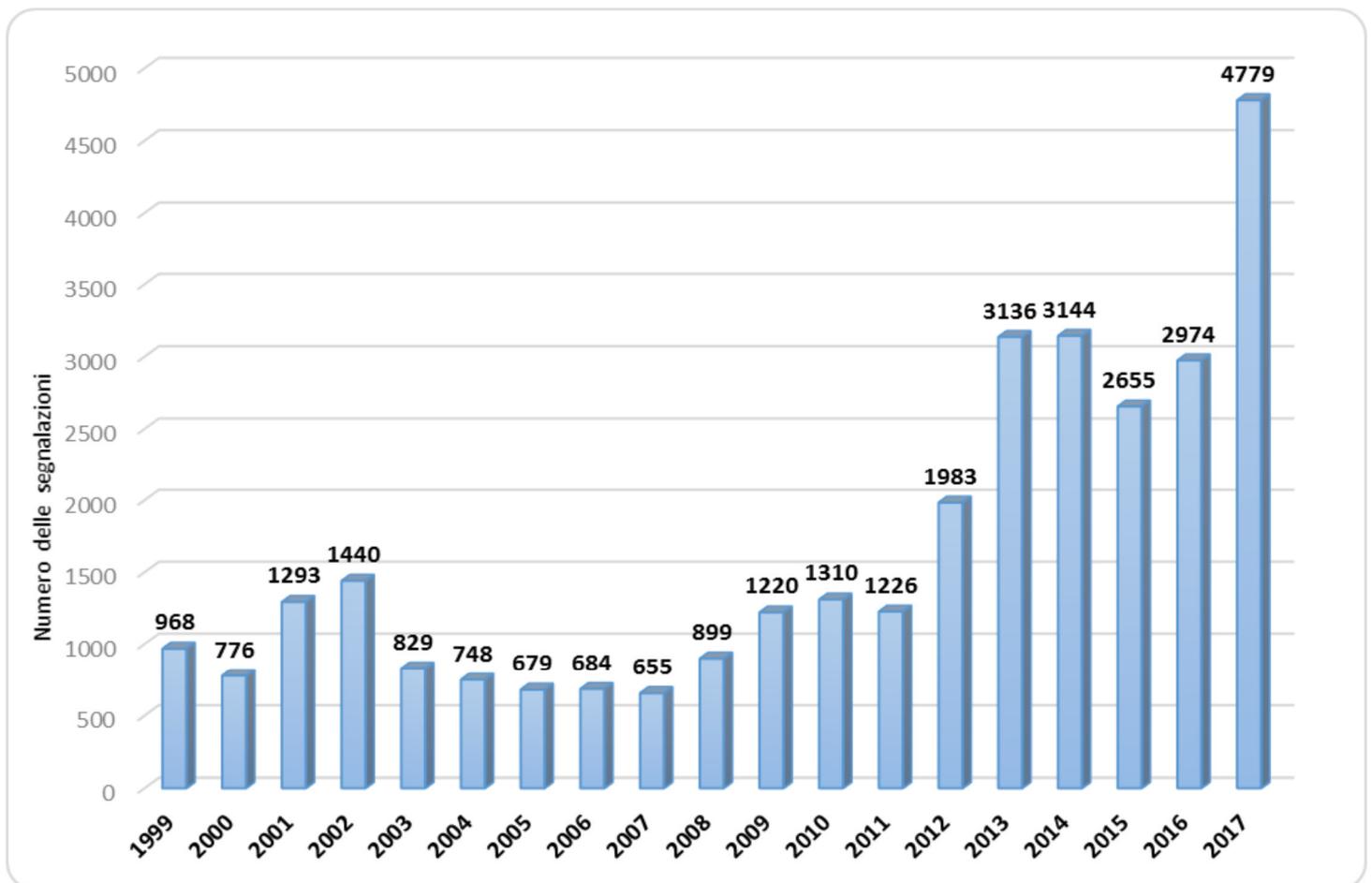
In analogia alle modalità di ripartizione dei fondi nazionali di FV tra le diverse Regioni da parte di AIFA, i tassi di segnalazione sulla popolazione riportati nel presente rapporto sono stati calcolati utilizzando a denominatore la popolazione residente.



In **Figura 2** è riportato il trend temporale del numero di segnalazioni raccolte in Emilia-Romagna dal 1999 al 2017, da cui spicca il notevole incremento registrato nell'ultimo anno. La flessione registrata nel 2015 è attribuibile alla sospensione dei progetti di FV attiva.

I dati preliminari relativi all'anno 2018 (non riportati in tabella) mostrano un ulteriore incremento rispetto agli anni precedenti del numero delle segnalazioni regionali, pari al 62%.

Figura 2. Andamento delle segnalazioni in Emilia-Romagna dal 1999 al 2017



Segnalazioni per Azienda sanitaria

La **Tabella 1** riporta il numero di segnalazioni inserite in RNF nel 2017 per ciascuna Struttura sanitaria della regione Emilia-Romagna e la variazione rispetto all'anno precedente.

Nel periodo in analisi, sia le AUSL sia le AOSP hanno aumentato sostanzialmente il numero di segnalazioni, in particolare fra le AUSL vi sono: l'ambito di Ravenna dell'Azienda USL della Romagna, passato da 85 segnalazioni nel 2016 a 780 nel 2017, quella di Bologna da 274 segnalazioni a 566 ed infine l'Azienda di Ferrara da 202 a 460 nel 2017.

Tra le Aziende Ospedaliere si annoverano quella di Parma con 287 segnalazioni rispetto alle 161 del 2016 e quella di Modena, con 258 a differenza del 2016 con 162 schede.

La **Tabella 1** mostra, inoltre, per l'anno 2017 il tasso per 100.000 abitanti nelle AUSL e per 1.000 ricoveri nelle AOSP, la percentuale dei casi indicati come gravi e la percentuale di schede trasmesse in modalità on-line attraverso l'applicativo Vigifarmaco.

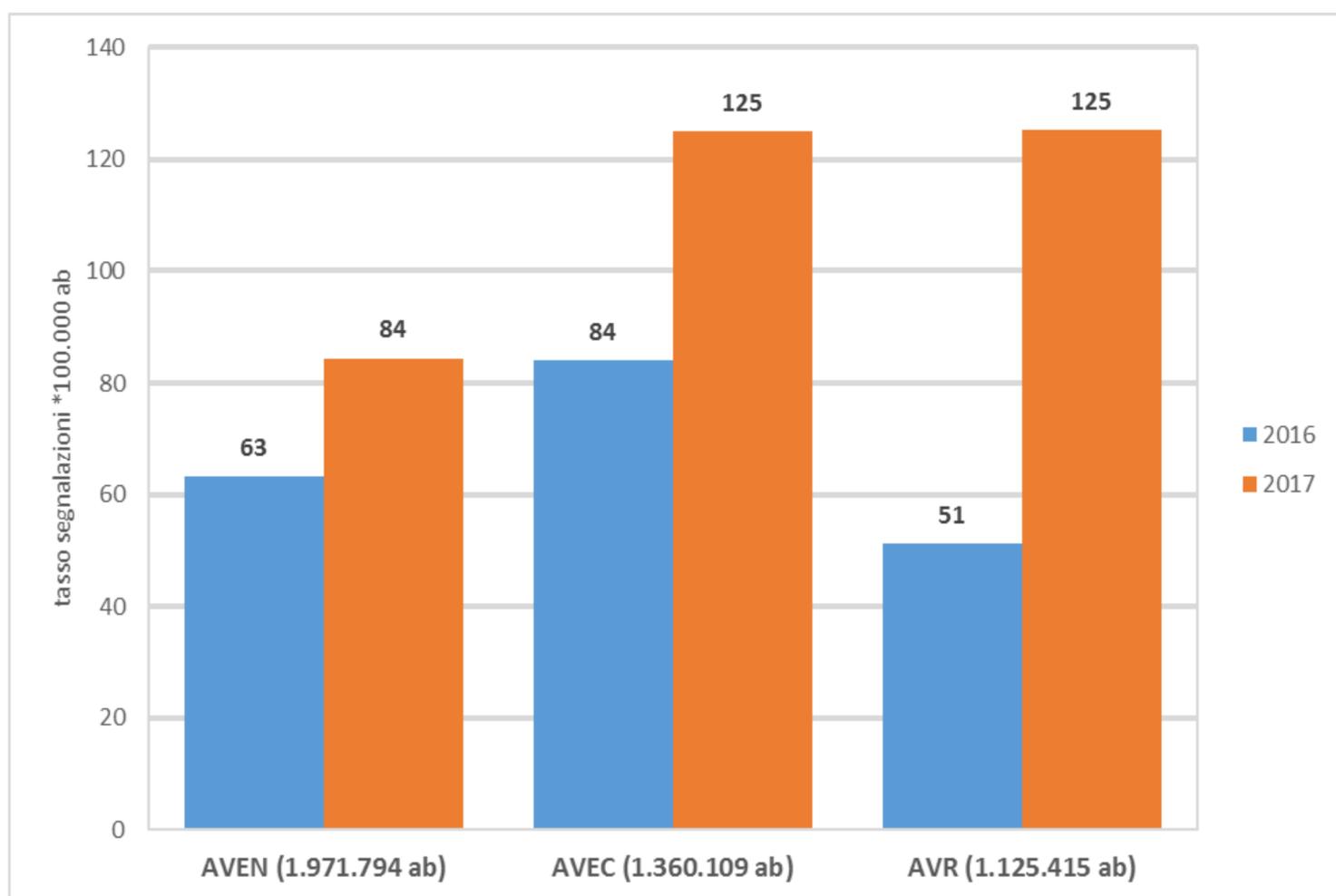
Tabella 1. Segnalazioni per Struttura Sanitaria anno 2017 vs 2016

Struttura sanitaria	N segnalazioni 2016	N segnalazioni 2017	Var. % 2016/2017	Segnalazioni x 100.000 ab	Segnalazioni x 1.000 ricoveri	Casi gravi (%)	Invio tramite Vigifarmaco (%)
AUSL Piacenza	157	250	59%	87	-	35%	26%
AUSL Parma	78	97	24%	22	-	15%	58%
AUSL Reggio Emilia + Ex-AOSP Reggio Emilia	206	360	75%	67	-	22%	20%
AUSL Modena	483	412	-15%	59	-	48%	20%
AUSL Bologna	274	566	107%	64	-	50%	15%
AUSL Imola	13	28	115%	21	-	50%	21%
AUSL Ferrara	202	460	128%	132	-	48%	34%
AUSL Romagna	462	1255	172%	111	-	42%	22%
ambito Ravenna	85	780	818%	-	-	45%	10%
ambito Forlì	115	89	-23%	-	-	26%	76%
ambito Cesena	83	141	70%	-	-	21%	45%
ambito Rimini	179	245	37%	-	-	49%	27%
Totale AUSL	1875	3428	83%	77	-	42%	23%
AOSP Parma	161	287	78%	-	6,5	39%	11%
AOSP Modena	162	258	59%	-	5	36%	45%
AOSP Bologna	356	376	6%	-	6	48%	32%
AOSP Ferrara	285	250	-12%	-	8	59%	9%
IRTS Meldola	114	155	36%	-	75	56%	99%
IOR	12	21	75%	-	1	14%	48%
Totale AOSP	1090	1347	24%	-	6,5	46%	34%
CRFV	3	4	33%	-	-	25%	0%
Totale	2968	4779	61%	-	-	43%	26%

Se si considera il numero complessivo di segnalazioni raggruppando le singole strutture della regione per Area Vasta (AV) di appartenenza e si tiene conto della popolazione residente in ciascuna area, notiamo come l'aumento del tasso di segnalazione nell'anno 2017 si sia realizzato in ciascuna delle 3 aree vaste, giungendo a 84 segnalazioni/100.000

ab nell'Area Vasta Emilia Nord (AVEN), 125 segnalazioni/100.000 ab in Area Vasta Emilia Centro (AVEC) e in Area Vasta della Romagna (AVR).

Figura 3. Tasso complessivo di segnalazione (N. segnalazioni x 100.000 ab/anno) per Area Vasta 2017 vs. 2016



Progetti di Farmacovigilanza attiva - progettualità 2016/2018 - fondi AIFA 2010/2011

A partire dall'anno 2016 in Emilia-Romagna sono stati avviati presso le Strutture sanitarie 5 progetti di FV attiva, finanziati con i fondi AIFA 2010-2011, di cui tre di livello multiregionale e due multicentrici di ambito regionale. Molte delle segnalazioni registrate nel corso dell'anno sono riconducibili a tali progetti, che

hanno interessato trasversalmente tutte le Aziende sanitarie regionali stimolando la segnalazione sia in ambito territoriale che ospedaliero.

La **Tabella 2** illustra i principali obiettivi e le Strutture sanitarie che hanno partecipato ai progetti.

Tabella 2. Progetti di FV attiva multiregionali e regionali, progettualità 2016-2018 (fondi AIFA 2010-2011)

Nome progetto	Obiettivi	Strutture sanitarie coinvolte
Multiregionali		
MEREFAPS - Monitoraggio epidemiologico reazioni ed eventi avversi a farmaci in PS	Analizzare gli accessi in Pronto Soccorso (PS) attribuibili a reazioni avverse a farmaci non prevenibili e derivanti da errori di terapia (prevenibili), attraverso l'implementazione di strumenti di rilevazione delle ARD/ADE nel gestionale del PS. Creare un osservatorio sulle reazioni avverse e sugli eventi avversi a farmaci che causano il ricorso alle strutture ospedaliere.	AUSL: Piacenza, Modena, Bologna e Romagna (Ravenna) AOSP: Parma, Reggio Emilia, Bologna, Ferrara
MEAP - Monitoraggio degli eventi avversi nelle popolazioni a rischio	Ampliare le informazioni sulla sicurezza nell'uso dei farmaci nelle popolazioni fragili. Incrementare il numero e la qualità delle segnalazioni di ADR relative alla fascia pediatrica e geriatrica. Realizzazione di eventi formativi rivolti a pediatri inerenti la segnalazione con particolare riferimento alla necessità dell'ottimizzazione della terapia.	AUSL Bologna
Sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino	Stimolare la segnalazione spontanea di eventi avversi a seguito di vaccinazione attraverso il coinvolgimento diretto dei genitori dei bambini vaccinati. Coinvolgimento attivo del genitore nel contatto con gli operatori sanitari tramite utilizzo di SMS e utilizzo da parte aziendale di un'apposita piattaforma (VigifarmacoVax) per la gestione degli SMS e delle segnalazioni.	AUSL Ferrara
Regionali		
POEM - Sviluppo di una rete di FV tra ospedale e territorio in ambito ONCO-Ematologico	Sensibilizzare gli operatori sanitari alla cultura della farmacovigilanza in ambito onco-ematologico. Potenziare le attività di segnalazione spontanea di sospette ADR attraverso il portale WEB Vigifarmaco. Elaborare schede di interazione farmacologica relative ai nuovi farmaci onco-ematologici, a supporto delle attività di valutazione delle interazioni farmacologiche e di ricognizione e riconciliazione farmacologica.	IRST di Meldola AUSL: Piacenza, Reggio Emilia, Bologna, Romagna (Rimini) AOSP: Parma, Modena, Bologna, Ferrara
Uso appropriato e sicuro dei medicinali nei pazienti anziani in ambito territoriale o istituzionalizzati in case di residenza per anziani (CRA)	Aumentare la sensibilità degli operatori sanitari al rischio di ADR nell'anziano al fine di aumentare l'appropriatezza d'uso dei farmaci e incrementare il numero di segnalazioni di sospette ADR. Verificare se le combinazioni di farmaci a rischio di interazione (analizzate nei precedenti progetti) determinano aumento del rischio di ospedalizzazione.	AUSL: Piacenza, Reggio Emilia, Parma, Modena Bologna Imola, Ferrara, Romagna (Forlì, Cesena)

La **Tabella 3** illustra il numero di segnalazioni scaturite nell'ambito dei progetti di FV attiva condotti in Emilia-Romagna, per ciascuna Struttura sanitaria coinvolta (il numero di se-

gnalazioni rilevate nell'ambito del progetto mereafaps è stato fornito dalle singole Aziende).

Tabella 3. Numero segnalazioni scaturite nel 2017 nell'ambito dei progetti di FV attiva multiregionali e regionali

Struttura sanitaria	N segnalazioni per progetto FV attiva*			
	MEREAFFPS	MEAP	VACCINI	POEM
AUSL Piacenza	91	-	-	11
AUSL Parma	-	-	-	52
AOSP Parma	100	-	-	
AUSL Reggio Emilia	117	-	-	30
AOSP Reggio Emilia	77	-	-	
AUSL Modena	173	-	-	
AOSP Modena	75	-	-	22
AUSL Bologna	280	42	-	21
AOSP Bologna	215	-	-	36
IOR	-	-	-	-
AUSL Imola	-	-	-	-
AUSL Ferrara	365	-	98	-
AOSP Ferrara	135	-	-	30
AUSL Romagna - ambito Ravenna	713	-	-	-
AUSL Romagna - ambito Forlì	-	-	-	-
AUSL Romagna - ambito Cesena	-	-	-	-
AUSL Romagna - ambito Rimini	141	-	-	12
IRTS Meldola	-	-	-	104
Totale	2482	42	98	367

*Le eventuali segnalazioni relative al progetto di FV mirato a valutare l'uso appropriato dei farmaci nei pazienti anziani, in ambito territoriale o istituzionalizzati in case di residenza per anziani (CRA), non sono evidenziate in quanto non classificate come scaturite dallo stesso.

- Aziende che hanno aderito al MEREAFFAPS
- Aziende che hanno aderito al MEAP
- Aziende che hanno aderito al progetto VACCINI
- Aziende che hanno aderito al POEM

Segnalazioni per sesso e fascia di età

Nella **Figura 4** è riportato il numero di segnalazioni registrate nel 2017 in Emilia-Romagna suddivise in base al genere e alla fascia d'età dei pazienti.

Come atteso, anche nel 2017 la maggior parte delle segnalazioni sono relative ad adulti e anziani (2.204 e 1.793 rispettivamente) che sono, gli ultimi in particolare, i maggiori utilizzatori di farmaci per la cura di diverse comorbidità.

Il 7% delle segnalazioni ha interessato neonati e infanti entro l'anno di vita, in virtù di una maggiore sensibilità degli operatori sanitari a segnalare i casi di sospetti eventi avversi osservati in seguito alla somministrazione di vaccini, che si è manifestata negli ultimi tempi.

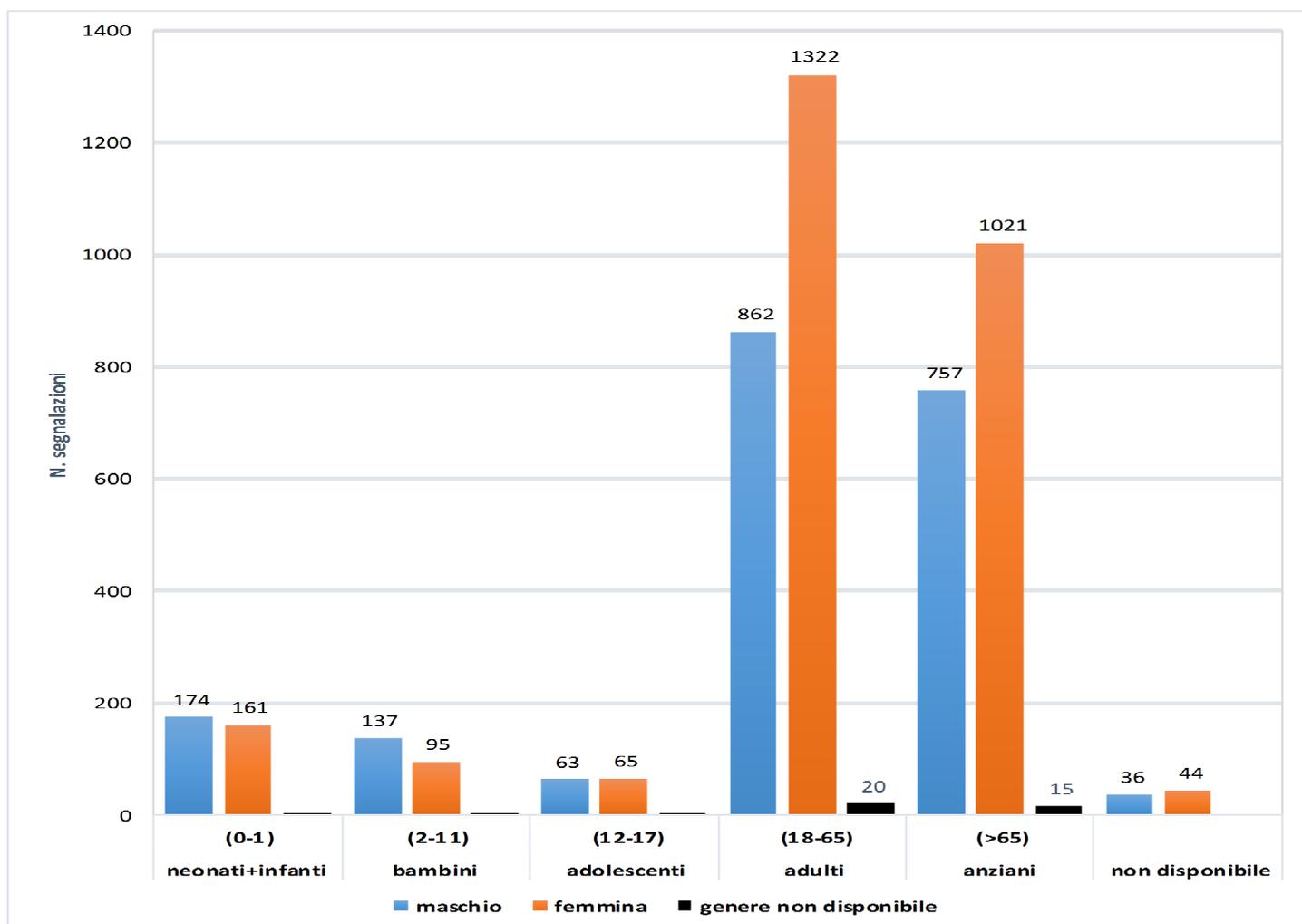
In tutte le fasce di età, il genere femminile prevale con 2.708 segnalazioni rispetto alle 2.029 per quello maschile.

Sul totale, per alcune schede non è possibile risalire all'età o/e al sesso dei soggetti: in 80 segnalazioni l'informazione sull'età non è stata riportata, mentre in 40 schede manca il sesso del paziente.

Si sottolinea la necessità di disporre schede con alta qualità, complete degli elementi previsti per consentire accurate valutazioni.

I RAFV sono pertanto invitati, nella loro attività di FV, a raccogliere dai segnalatori gli elementi mancanti.

Figura 4. Segnalazioni per sesso e fascia d'età, anno 2017



Fonte della segnalazione

Dai dati analizzati e in continuità con le osservazioni degli anni precedenti, anche per il 2017 la maggior parte delle segnalazioni perviene dai medici ospedalieri con 3.534 segnalazioni.

La **Figura 5** riporta il numero delle segnalazioni totali in base al ruolo del segnalatore.

Dal 22 novembre 2017 sono state apportate modifiche ad alcuni campi della scheda di segnalazione nella RNF, allo scopo di garantire un allineamento con la rete europea *Eudravigilance* nella quale confluiscono le segnalazioni di tutti gli Stati membri; tali modifiche hanno comportato l'accorpamento fra i ruoli di Medico di Medicina Generale e Medico Specialista, in un unico campo (Medico).

Le altre tipologie di fonte sono rimaste invaria-

te: farmacista, altro operatore sanitario, avvocato e paziente/cittadino/ altra figura professionale non sanitaria.

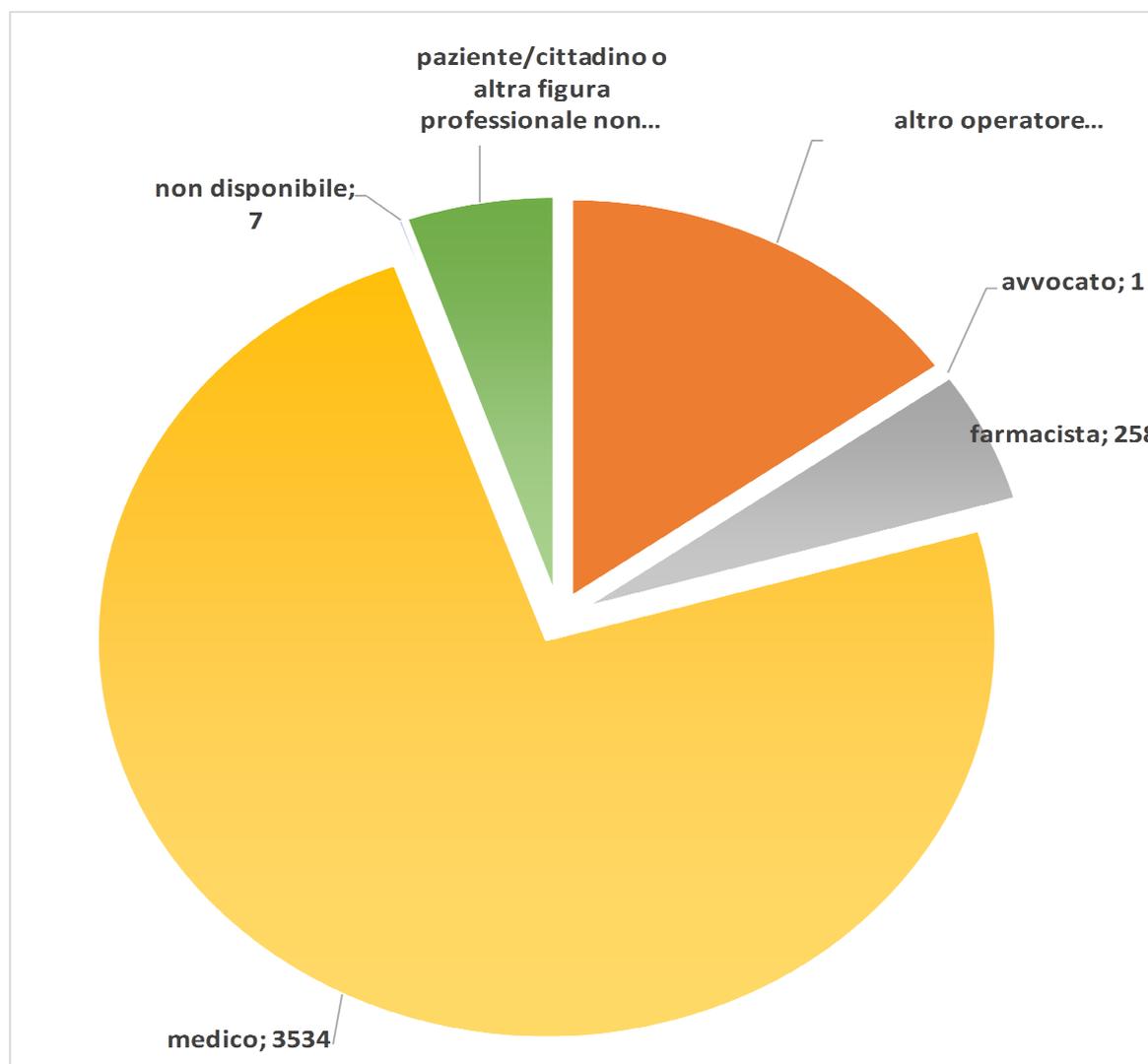
Il contributo maggiore rimane quello da parte del medico, con il 74% di schede segnalate rispetto al 63% nel 2016.

Anche il farmacista ha fornito un contributo importante alla segnalazione di reazioni avverse probabilmente anche per il loro coinvolgimento in progetti di farmacovigilanza attiva.

Un buona parte delle segnalazioni (n=724; 15%) deriva da "altro operatore sanitario" confermando anche il contributo degli altri professionisti sanitari nelle attività di vigilanza di reazioni da uso di farmaci.

Circa 255 (5%) segnalazioni provengono inve-

Figura 5. Numero di segnalazioni per fonte, anno 2017



Segnalazioni da Vigifarmaco

Rispetto all'anno precedente, nel 2017 si è registrato un aumento dell'impiego di Vigifarmaco (www.vigifarmaco.it), l'applicativo che consente di effettuare una segnalazione on-line in modo agevole e guidato: il 26% (n. 1260) delle segnalazioni trasmesse da operatori sanitari e cittadini sono state inviate tramite tale piattaforma, **Figura 6**. L'utilizzo di Vigifarmaco da parte

degli operatori sanitari delle Azienda sanitarie della Regione è anche tra gli obiettivi posti alle Aziende sanitarie con deliberazione di Giunta regionale n. 830/2017.

Nella **Figura 7** è mostrato il contributo di tutte le Regioni alla segnalazione online e l'Emilia-Romagna si colloca al quarto posto.

Figura 6. Numero di segnalazioni inserite tramite Vigifarmaco, 2017 vs 2016

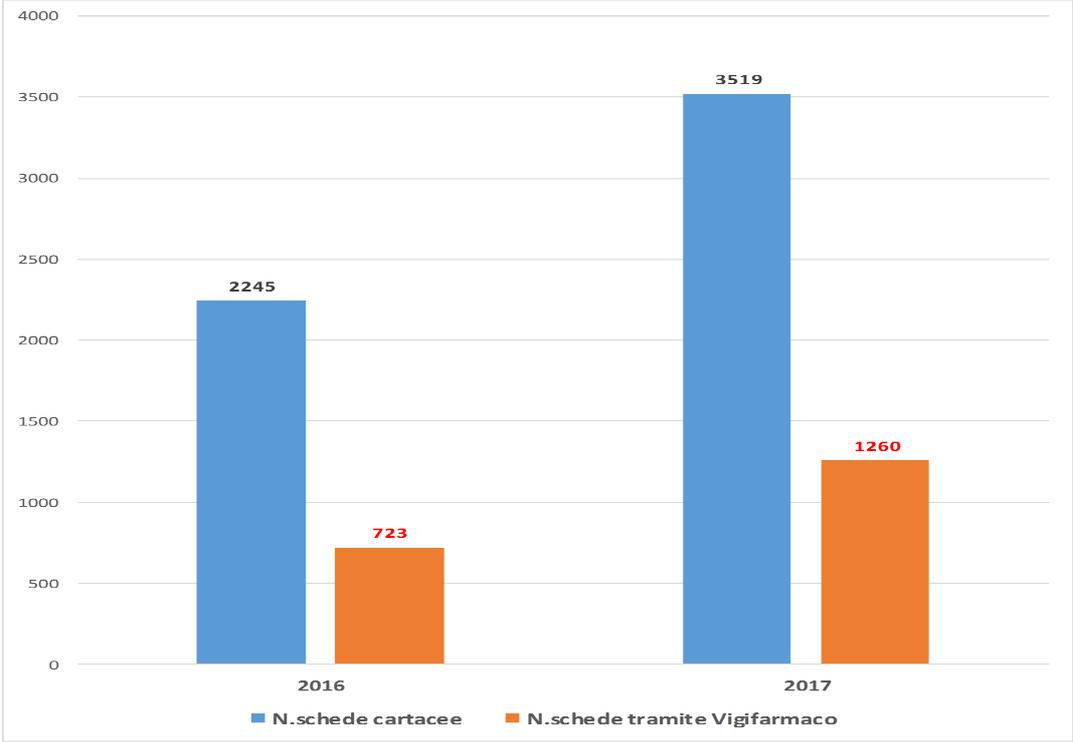
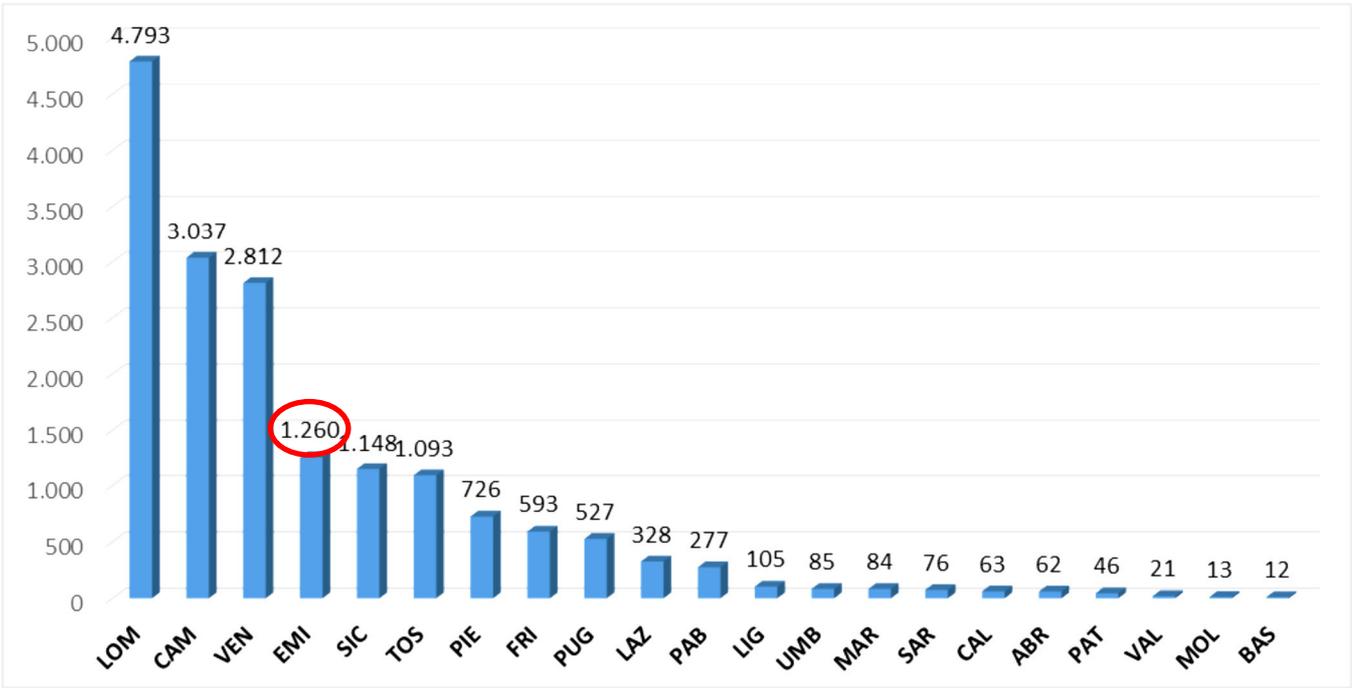


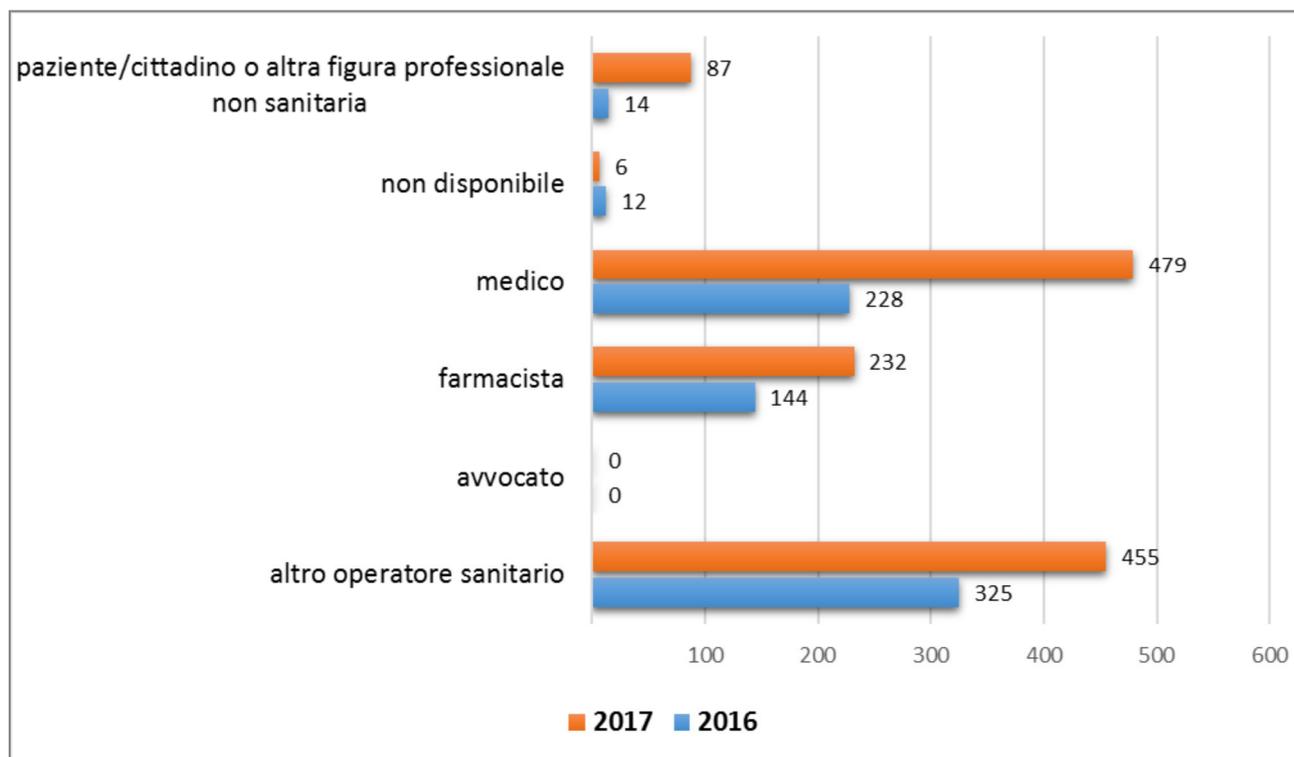
Figura 7. Distribuzione delle segnalazioni inserite tramite Vigifarmaco per Regione, anno 2017



Nella **Figura 8** è riportato il contributo delle varie fonti (medico, farmacista, altro operatore sanitario, avvocato e paziente/cittadino) alla segnalazione di sospette reazioni avverse a farmaci/vaccini tramite Vigifarmaco nel

biennio 2016-2017: il medico rappresenta la fonte maggiore, seguito da altro operatore sanitario e farmacista. Anche il paziente/cittadino mostra la sua spontanea partecipazione alla segnalazione online.

Figura 8. Fonte delle segnalazioni inserite in Vigifarmaco, 2017 vs 2016



Al fine di agevolare e incoraggiare gli operatori sanitari e i cittadini alla segnalazione online di sospette reazioni avverse, il Centro Regionale di FV ha pubblicato la guida pratica per la segnalazione online di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, reperibile al sito ER Salute

<http://salute.regione.emilia-romagna.it/farmaci/farmacovigilanza>.

Regione Emilia-Romagna

Guida pratica per la segnalazione on-line di sospette Reazioni Avverse a farmaci e a vaccini

Tale guida rappresenta un supporto per agevolare e incoraggiare gli operatori sanitari e i cittadini alla segnalazione on-line delle sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini

Centro Regionale di Farmacovigilanza
 Servizio Assistenza Territoriale - Area Farmaco e Dispositivi Medici
 Direzione Generale Cura della persona, salute e welfare
 Regione Emilia-Romagna
 Viale Aldo Moro, 21
 40127 Bologna
 Tel. 051 527 7248
 051527 7300
 051 527 7185
farmacovigilanza@regione.emilia-romagna.it

Distribuzione delle segnalazioni per gravità ed esito della reazione avversa

In base alla normativa vigente, una **reazione può essere considerata grave** quando rientra in una delle seguenti categorie:

- altra condizione clinicamente rilevante
- anomalie congenite/deficit del neonato
- ospedalizzazione o prolungamento dell' ospedalizzazione
- decesso
- invalidità grave o permanente
- pericolo di vita

Nell'anno 2017, sul totale di 4.779 segnalazioni ricevute, il 43% (2.047) è stato classificato come grave.

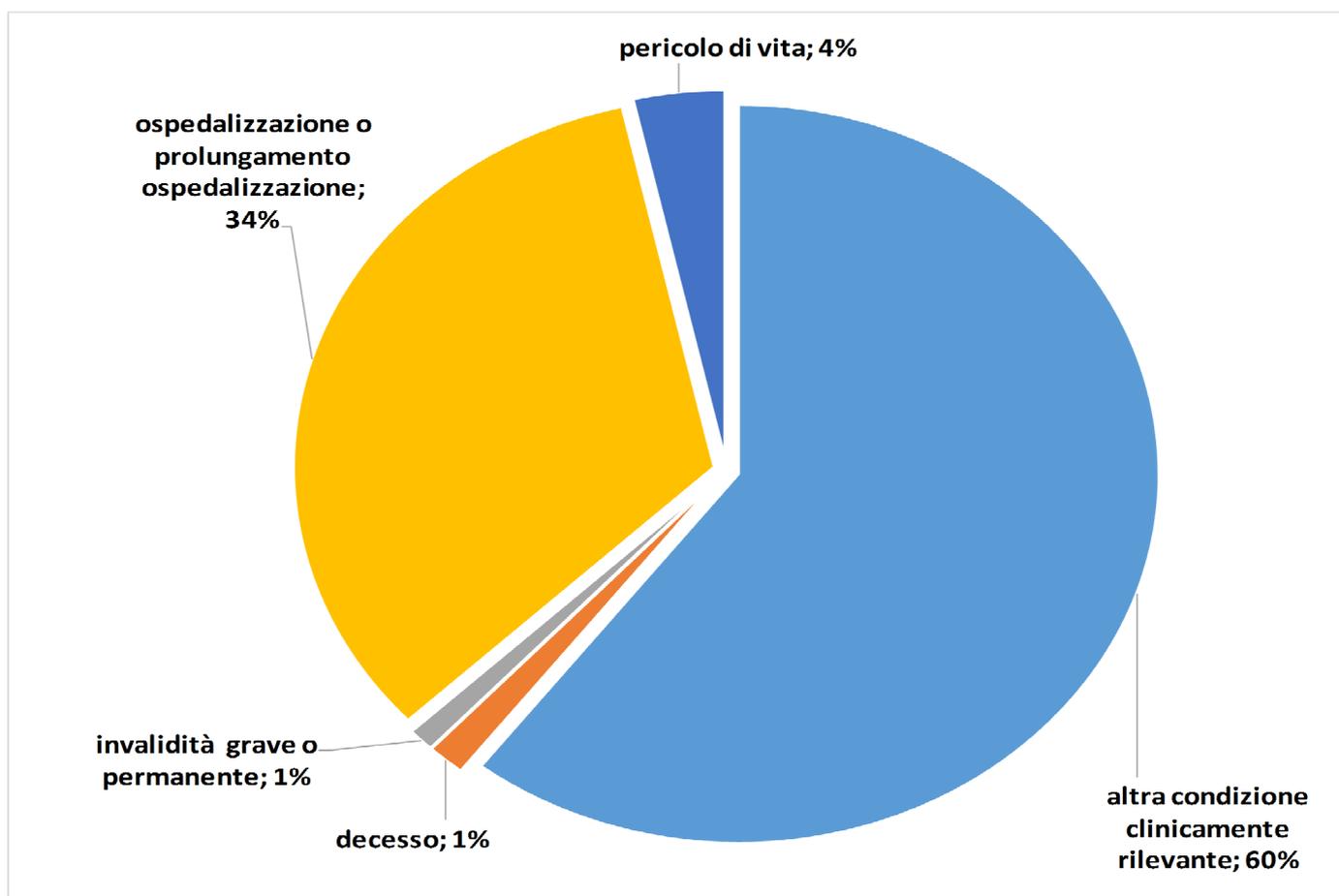
La distribuzione delle segnalazioni gravi per Azienda non è del tutto omogenea, come già osservato negli anni precedenti.

In particolare, le percentuali più alte di segnalazioni gravi provengono dalle AUSL della Romagna e di Bologna con il 26% e il 14% rispettivamente, mentre percentuali inferiori si rilevano per Parma e Imola.

A livello ospedaliero, invece, le percentuali di segnalazioni più elevate si registrano per le Aziende di Bologna e di Ferrara, con il 9% e il 7% rispettivamente.

I criteri della gravità delle segnalazioni gravi sono riportati nella **Figura 9** come: 60% altra condizione clinicamente rilevante, 34% ospedalizzazione o prolungamento dell' ospedalizzazione, 4% pericolo di vita e 1% decesso e 1% invalidità.

Figura 9. Criterio gravità

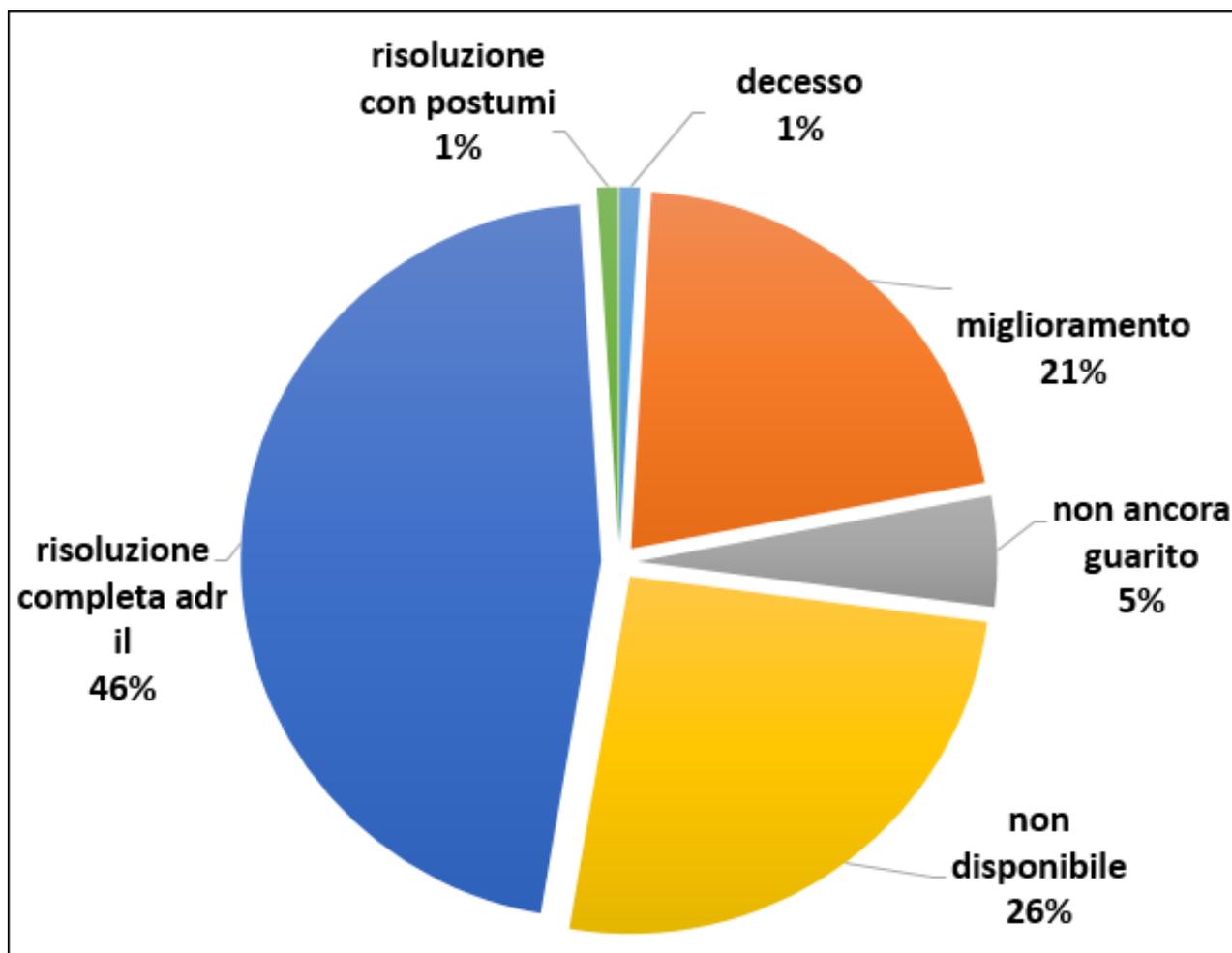


L'esito delle segnalazioni indicate come gravi (vedi **Figura 10**) è stato riportato per il 46% dei casi (2.215) con risoluzione completa e per il 21% (1.010) come miglioramento. Resta elevato il numero di segnalazioni (n=1.226; 26%) con esito non disponibile. Tale alta percentuale di dati di esito non disponibili su segnalazioni gravi dovrebbe ridursi al fine di migliorare il livello di qualità delle segnalazioni.

A tal proposito, si sottolinea che è sempre opportuno reperire e fornire quanto prima possibile l'informazione relativa all'esito della ADR, anche dopo l'inserimento in RNF, al fine di consentire una valutazione più accurata del caso, specialmente per quanto riguarda le segnalazioni gravi.

In base alla normativa europea vigente, il caso può essere segnalato come grave anche quando l'ADR sospetta è inclusa nella lista, adottata a livello europeo e pubblicata sul sito dell'EMA, degli eventi considerati clinicamente rilevanti (lista IME - Important Medical Event) per farmaci e vaccini. Nel caso in cui il RAFV rilevi tale corrispondenza è tenuto a modificare il criterio di gravità riportato dal segnalatore.

Figura 10. Esito delle segnalazioni gravi



Focus sui casi di decesso

Nel 2017, sono stati segnalati 43 casi (1%) che hanno avuto come esito il decesso del paziente.

Dall'analisi di quanto riportato dal segnalatore nel campo relativo alla relazione tra l'ADR e il decesso emerge quanto segue:

Relazione ADR decesso	n. casi
il farmaco può avere contribuito	23
non dovuto al farmaco	4
dovuto alla reazione avversa	4
causa sconosciuta	2
<i>dato non compilato</i>	10
Totale	43

In 10 schede (23% dei casi) l'informazione che specifica la relazione tra farmaco e decesso non è stata compilata, inficiando un'analisi puntuale relativa alla causalità.

Inoltre in 4 casi è stato specificato che il decesso non era dovuto al farmaco.

Nelle 29 schede rimanenti per le quali l'esito potrebbe essere correlabile, tra i farmaci maggiormente segnalati emergono:

rivaroxaban (n.4), warfarin (n.4) e apixaban (n.2); il PT segnalato è stato emorragia cerebrale.

Complessivamente, la maggior parte dei casi di decesso (86%) è stata segnalata da medici e ha riguardato 33 pazienti anziani (77%) in politerapia, 9 adulti (21%) e 1 paziente pediatrico (2%); complessivamente 25 maschi e 18 femmine.

L'unico caso relativo al paziente pediatrico ha riguardato un bambino di 5 anni affetto da epilessia parziale criptogenetica in terapia con depakin e tegretol. Nella scheda è stato indicato come sospetto il vaccino contro morbillo-parotite-rosolia (somministrato 16 giorni prima del decesso); il medico segnalatore ha trasmesso il caso al solo scopo precauzionale perché la somministrazione è stata antecedente l'evento, valutato durante l'approfondimento dettagliato come non correlabile alla vaccinazione. È stato confermato che il lotto del vaccino rispettava i requisiti per l'immissione in commercio e a seguito della revisione medica dell'evento segnalato e dell'indagine qualitativa, non sono stati identificati problemi relativi alla qualità del prodotto nell'ambito dei risultati dell'indagine.

Si precisa che, qualora sia necessario, in generale, aggiornare una segnalazione con informazioni di follow-up, o riportare l'eventuale exitus del paziente, occorre compilare l'apposito campo in "sintesi del caso".

Occorre inoltre prestare attenzione alla compilazione del campo "esito" in caso di decesso, affinché le declinazioni "causa sconosciuta", "dovuto alla reazione avversa", "può avere contribuito", "non dovuto al farmaco", facciano riferimento al PT dell'ADR. Il PT codificato sulla base della descrizione dell'evento deve essere infine coerente sia con l'evento sia con l'esito.

Attribuzione del nesso di causalità

La valutazione del nesso di causalità tra la reazione avversa e il farmaco sospetto permette di determinare la potenziale relazione tra la terapia e la comparsa dell'evento. Questa valutazione può essere effettuata attraverso 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 promosso dall'OMS (per i vaccini).

Una volta che il Responsabile di FV inserisce la scheda nella RNF, il CRFV provvede alla valutazione del nesso di causalità, dando priorità alle segnalazioni gravi, come previsto dalla linee guida AIFA.

Il nesso di causalità è stato attribuito a n. 2.004 schede classificate gravi su un totale di 2.047 emerse al momento dell'estrazione dei dati per il presente rapporto. Dai dati emersi, il nesso valutato risulta nella maggior parte dei casi possibile o probabile (vedi Tabella 4); i 4 casi valutati con un nesso di

causalità 'molto probabile' hanno dato come esito la completa risoluzione.

La valutazione del nesso di causalità avviene presso il CRFV, in fasi successive alla compilazione e gestione delle segnalazioni a livello locale.

Il lavoro svolto dai responsabili di FV nelle fasi di validazione qualitativa delle segnalazioni e di richiesta aggiuntiva di informazioni di follow-up al segnalatore migliora la completezza delle informazioni sugli eventi.

Tali elementi sono essenziali, tuttavia, non solo per un'accurata valutazione del nesso di causalità, ma anche per l'approfondimento dei casi che, a seguito della loro individuazione attraverso l'analisi dei segnali con approccio quantitativo, richiedono un approccio qualitativo/analitico.

Tabella 4. Numero segnalazioni gravi classificate secondo nesso di causalità

Nesso di causalità	N schede
Algoritmo Naranjo (farmaci)	
molto probabile	4
probabile	995
possibile	882
dubbio	9
non disponibile	43
Algoritmo OMS (vaccini)	
correlabile	73
non correlabile	24
indeterminato	11
inclassificabile	6

Segnalazioni di eventi avversi a seguito di vaccinazione (adulti e bambini)

Il numero di segnalazioni da vaccini pervenute nel 2017 è pari a 704, corrispondenti al 16% del totale delle segnalazioni prodotte nella nostra Regione.

Verosimilmente tale aumento è da attribuire alla forte attenzione rivolta di recente al tema dell'offerta vaccinale, sia da parte dei cittadini sia degli operatori sanitari, ma anche al progetto di sorveglianza attiva, che ha trovato ampia adesione da parte dei genitori dei bambini vaccinati, svolto in un distretto vaccinale della AUSL di Ferrara [Azienda sanitaria che ha contribuito per il 23% delle segnalazioni regionale riguardanti i vaccini].

Nella **Tabella 5** è riportato il numero di volte in cui ciascun vaccino è stato segnalato come sospetto nelle 704 schede di segnalazione, in base alla gravità. Il maggior numero di segnalazioni riguarda il vaccino contro il meningococco B (222, di cui 9% gravi) esavalente - difterico/epatitico b ricombinante/haemofilus influenzae b coniugato e adiuvato/pertossico acellulare/poliomielitico inattivato/tetanico - (115, di cui il 21% grave) e il vaccino pneumococcico polisaccaridico 13valente (113 segnalazioni, di cui il 17% grave). Segue il vaccino meningococcico tetravalente (68 segnalazioni, di cui il 13% grave).

Le reazioni segnalate sono nella maggior parte dei casi non gravi e di tipo sistemico (febbre, vomito, eritema) o localizzate al sito di iniezione (edema, dolore, rossore, tumefazione). Gli eventi avversi indicati come "gravi" e valutati

come "correlabili" sono per la maggior parte relativi a piressia/iperpiressia, cefalea, vomito, pianto riscontrati a seguito ai vaccini maggiormente segnalati.

Dopo vaccinazione anti morbillo-parotite-rosolia (66 casi, per il 77% non gravi) sono stati segnalati 2 casi di trombocitopenia e 2 di porpora trombocitopenica, mentre con morbillo-parotite-rosolia-varicella (46, 74% non gravi) 2 trombocitopenie, ciascuno di questi risolti in maniera completa o in miglioramento al momento della segnalazione.

Gli eventi di convulsione febbrile sono stati 9 in totale, tutti risolti senza postumi (soltanto in una scheda il paziente non era guarito al momento della segnalazione e in tal caso l'evento è insorto in un bimbo affetto da epilessia); i vaccini correlati sono stati MPRV, meningococco tetravalente, esavelente, tetravalente, difterico-pertossico-tetanico, meningococco B, MPR e pneumococco 13-valente.

A livello regionale, le strutture sanitarie che hanno raccolto il maggior numero di segnalazioni di eventi avversi a seguito di vaccinazione sono state l' AUSL di Ferrara, anche grazie alla conduzione del progetto di vaccinovigilanza, e l'AUSL della Romagna - ambito di Ravenna, aree dove le attività di sensibilizzazione rispetto la sorveglianza della sicurezza dei vaccini sono sempre state molto proficue.

Tabella 5. Numero di volte in cui ciascun vaccino è stato segnalato come sospetto in seguito a vaccinazione, anno 2017

VACCINO	Non grave	Grave	Totale
V. MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	203	19	222
V. DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	91	24	115
V. PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	94	19	113
V. MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y CONIUGATO CON TOSSOIDE DIFTERICO	59	9	68
V. MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA	51	15	66
V. MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	34	12	46
V. DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO	39	6	45
V. DIFTERITE ADSORBITO/PERTOSSE ADSORBITO/TETANO ADSORBITO	41	2	43
V. PNEUMOCOCCICO	29	6	35
V. MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y, CONIUGATO CON TOSSOIDE TETANICO	22	10	32
V. INFLUENZA VIRIONE SPLIT INATTIVATO	14	2	16
V. ROTAVIRUS	10	2	12
V. TETANICO ADSORBITO	10	2	12
V. DIFTERITE/PERTOSSE ACELLULARE/TETANO	6	5	11
V. INFLUENZA VIRUS FRAMMENTATO	7	2	9
V. VARICELLA VIVO	7	2	9
V. INFLUENZA ADIUVATO CON MF59C.1	5	3	8
V. DIFTERITE ADSORBITO/TETANO ADSORBITO	6		6
V. PAPPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 16, 18)	4	1	5
V. EPATITE A		4	4
V. INFLUENZA INATTIVATO	2	1	3
V. FEBBRE GIALLA VIVO	3		3
V. EPATITE B	2		2
V. EPATITE B DA DNA RICOMBINANTE	2		2
V. PAPPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18)	2		2
V. MENINGOCOCCICO GRUPPO C CONIUGATO CON TOSSOIDE DIFTERICO		2	2
V. PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO ADSORBITO		2	2
TOSSOIDE DIFTERICO PURIFICATO/TOSSOIDE TETANICO PURIFICATO/POLIOVIRUS INATTIVATO	1		1
V. DIFTERITE/PERTOSSE/TETANO		1	1
V. MENINGOCOCCICO POLISACCARIDICO	1		1
V. MORBILLO VIVO		1	1
LISATO BATTERICO POLIVALENTE	1		1
V. RABBICO USO UMANO DA COLTURE CELLULARI	1		1
V. TIFOIDEO VIVO USO ORALE	1		1

Il numero complessivo di segnalazioni che riguardano i farmaci, escludendo i vaccini, è pari a 4.077, corrispondenti all' 84% del totale delle segnalazioni prodotte nella Regione Emilia-Romagna nel 2017.

I principi attivi maggiormente segnalati nel periodo in esame sono stati: l'associazione amoxicillina/acido clavulanico (n. 253, di cui il 60% gravi, a cui si aggiungono 77 segnalazioni legate alla sola amoxicillina), il warfarin (n. 126, di cui il 67% gravi), il ketoprofene (n. 111, di cui il 59% gravi), la ribavirina (n. 93, di cui il 6% gravi) e l'interferone alfa (n. 85, 1% gravi).

Nella **Tabella A** in Appendice viene riportato il numero di volte in cui ciascun farmaco è stato segnalato come sospetto nell'anno 2017. I primi cinque principi attivi sopra citati sono rappresentativi delle classi terapeutiche maggiormente associate alla comparsa di reazioni avverse.

Tra i farmaci più segnalati vi rientrano anche medicinali di recente commercializzazione e prescrivibili attraverso i registri AIFA, tra i quali la classe dei nuovi anticoagulanti orali (NAO).

In particolare, il rivaroxaban è stato riportato come farmaco sospetto in un numero maggiore di casi rispetto al dabigatran, apixaban ed edoxaban (48, 40, 36 e 16 rispettivamente), di cui la metà riportati come gravi.

Diversi sono gli studi in letteratura che valutano il profilo di sicurezza dei NAO anche attraverso un confronto con quello degli antagonisti della vitamina K (AVK), tra cui il warfarin considerato per anni il farmaco di elezione nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. Tutte le terapie anticoagulanti, benché efficaci

nel ridurre il rischio embolico, sono gravate da un rischio non trascurabile di emorragie maggiori e di emorragie intracraniche. Pertanto, la decisione di iniziare un trattamento anticoagulante, in particolare per la prevenzione primaria o secondaria di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare, deve avvenire solo dopo una accurata valutazione del rischio tromboembolico e del rischio emorragico individuale.

In un recente studio condotto dal DIMEC, mirato ad aumentare le conoscenze relative al profilo di sicurezza dei NAO, sono state confrontate le reazioni avverse segnalate - nel database dell'OMS (Vigibase) - a seguito di terapia con i NAO rispetto a quelle relative al warfarin. Dall'analisi di disproporzionalità statistica condotta sui dati raccolti in Vigibase, il dabigatran e il rivaroxaban risultano maggiormente associati, rispetto ai cumarinici, al rischio di emorragie gastrointestinali, mentre risulta inferiore il rischio di fenomeni emorragici a livello cerebrale [<https://www.farmacovigilanza.eu/content/il-profilo-di-sicurezza-degli-anticoagulanti-orali-diretti>].

Alcuni dati di letteratura suggeriscono un aumento del rischio di tossicità epatica con rivaroxaban, riconducibile ai meccanismi di biotrasformazione del farmaco; a livello nazionale, le ADR riconducibili alle patologie epatobiliari segnalate per rivaroxaban sono complessivamente 41 mentre, sul piano regionale, non sono stati rilevati casi di tossicità epatica associati ai NAO

[<https://www.farmacovigilanzasif.org/sezioni/farmacovigilanza/articoli-letteratura/2016/04/03/esposizione-a-rivaroxaban-e-danno-epatico-evidenze-dalla-letteratura/>].

Tra i nuovi farmaci (DAAs - Direct Antiviral Agents) indicati nel trattamento dell'epatite C, nel 2017 il principio attivo più segnalato è stato il sofosbuvir (da solo o in associazione con ledipasvir o velpatasvir) (n. 12, di cui il 83% associato ad ADR gravi), seguito da daclatasvir (n. 7, di cui il 71% gravi), dasabuvir (n. 4, di cui il 75% gravi), dalla combinazione ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (n. 4, di cui il 75% gravi) ed infine dal simeprevir (n. 1, grave).

Le segnalazioni più frequenti riportate per System Organ Class (SOC) sono state: Infezioni ed infestazioni (n. 8) tra cui mancanza di efficacia, sepsi, sepsi da *Escherichia*, shock settico, endocardite da streptococcica; patologie gastrointestinali (n. 6) riguardanti principalmente melena, vomito, dolore addominale superiore, ematemesi, feci anormali; patologie del sistema nervoso (n. 5) con i PT Sincope, ictus emorragico, attacco ischemico transitorio, emorragia cerebrale; infine patologie epatobiliari (n. 4) con iperbilirubinemia e itterizia.

I farmaci oncologici occupano una posizione di particolare rilievo nell'ambito delle attività di Farmacovigilanza, al fine di contribuire a caratterizzarne meglio il profilo di sicurezza attraverso i dati che emergono nella pratica clinica. Il progetto regionale di FV attiva in ambito onco-ematologico, in corso dal 2016 e di durata biennale, ha visto coinvolta la maggior parte delle Strutture sanitarie della Regione e ha garantito un importante contributo alla segnalazione, permettendo di raccogliere informazioni dalla pratica clinica quotidiana,

dove la tipologia dei pazienti, la compliance, il monitoraggio e l'uso concomitante di altri farmaci, che potrebbe provocare interazioni farmacologiche, non sono così controllati come nei trial clinici, utili ad integrare le conoscenze sul profilo di sicurezza dei farmaci emerse dagli studi clinici.

Nel corso del 2017 sono state inserite nella RNF 621 segnalazioni di ADR relative ai farmaci oncologici delle classi ATC L01 e L02 (500 e 121 rispettivamente), di cui il 43% riportate come gravi e 367 rilevate nell'ambito del progetto di FV attiva in campo oncoematologico. Il 40% delle schede relative alle due classi ATC in analisi sono state trasmesse attraverso Vigifarmaco e il 66% sono scaturite dal progetto di FV attiva. Tra i farmaci oncologici più segnalati, troviamo al primo posto l'anticorpo monoclonale nivolumab (55 casi, di cui 24 gravi), seguito da letrozolo e oxaliplatino (47 casi per entrambi), cetuximab (30), fluorouracile (28) e anastrozolo (27). Le reazioni avverse più segnalate per le due classi ATC sono state diarrea (66), astenia (58), prurito (47), eruzione cutanea (44), neutropenia (43), nausea (42), vomito (36), eritema (34) e trombocitopenia (26).

Tra le segnalazioni di cui sopra, quelle relative a nuovi farmaci onco-ematologici target therapy e immunoterapici innovativi, per i quali è ancor più rilevante la necessità di indagare effetti avversi a medio/lungo termine in quanto si tratta di terapie protratte, è emerso un numero limitato di segnalazioni: idelalisib (n.12), ibrutinib (n.10), pembrolizumab (n.6), daratumumab (n.4).

Distribuzione dei farmaci sospetti secondo I livello della classificazione ATC

La **Figura 11** classifica i farmaci sospetti secondo classificazione ATC di I livello e in base alla gravità riportata nelle singole schede di segnalazione (da tener conto che ciascuna segnalazione può includere più di un farmaco sospetto).

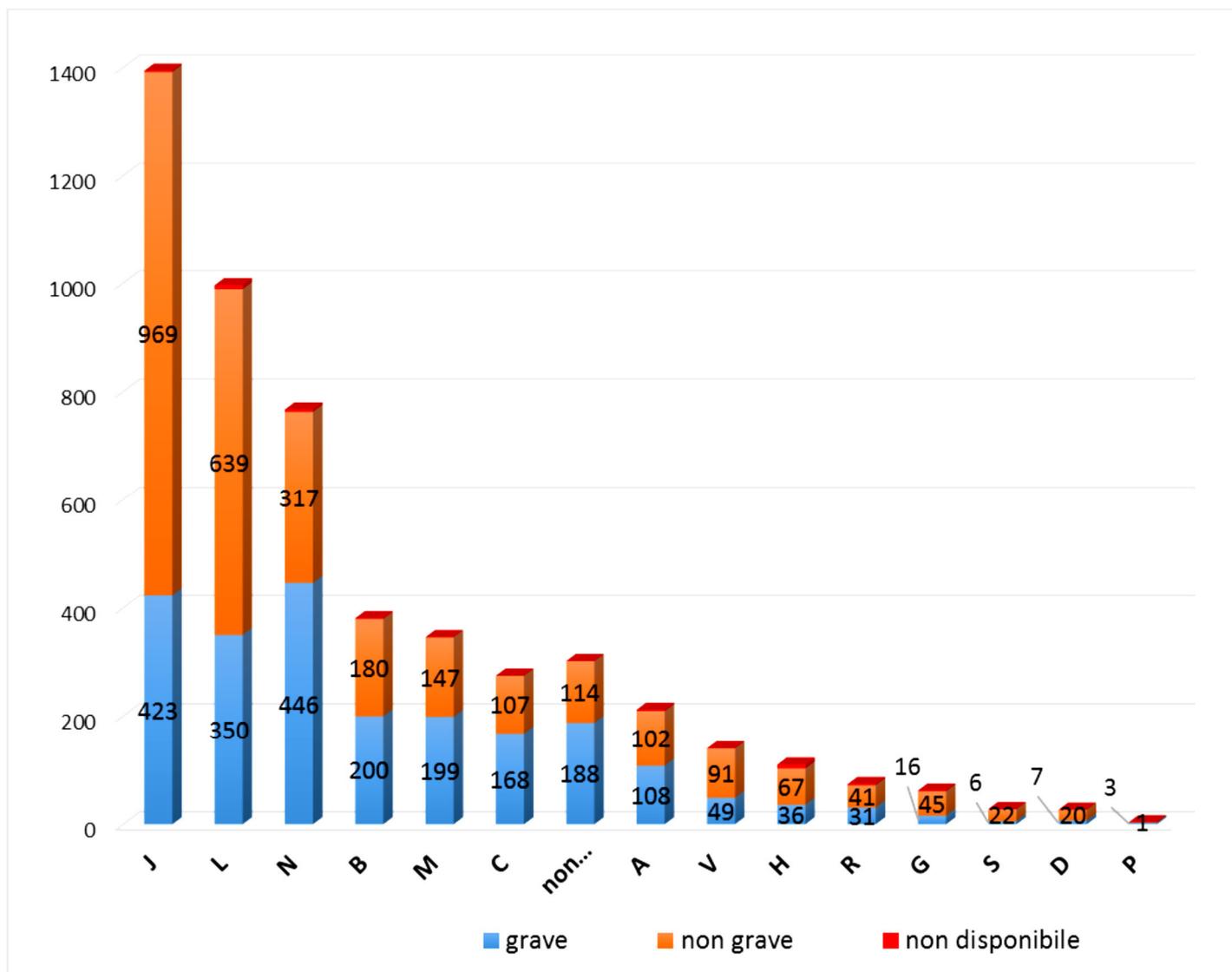
Come riportato nel grafico, il maggior numero di segnalazioni ha coinvolto i farmaci antimicrobici per uso sistemico (ATC J, che comprende anche i vaccini) e gli antineoplastici e immunomodulatori (ATC L), di cui i casi segnalati come gravi sono stati circa un terzo del totale (rispettivamente 30% e 37% nelle due cate-

rie ATC).

A scalare, sono stati segnalati farmaci appartenenti alle classi ATC: sistema nervoso (ATC N), sangue e sugli organi emopoietici (ATC B), sistema muscolare (ATC M) e apparato cardiovascolare (ATC C).

Nel 6% delle segnalazioni l'ATC del farmaco sospetto non risulta disponibile nell'estrazione dei dati effettuata tramite l'applicativo Vigisegn.

Figura 11. Farmaci sospetti raggruppati per ATC di I livello e gravità del caso



Segnalazioni di ADR da: errore terapeutico, abuso, misuso, uso off-label, sovradosaggio ed esposizione professionale

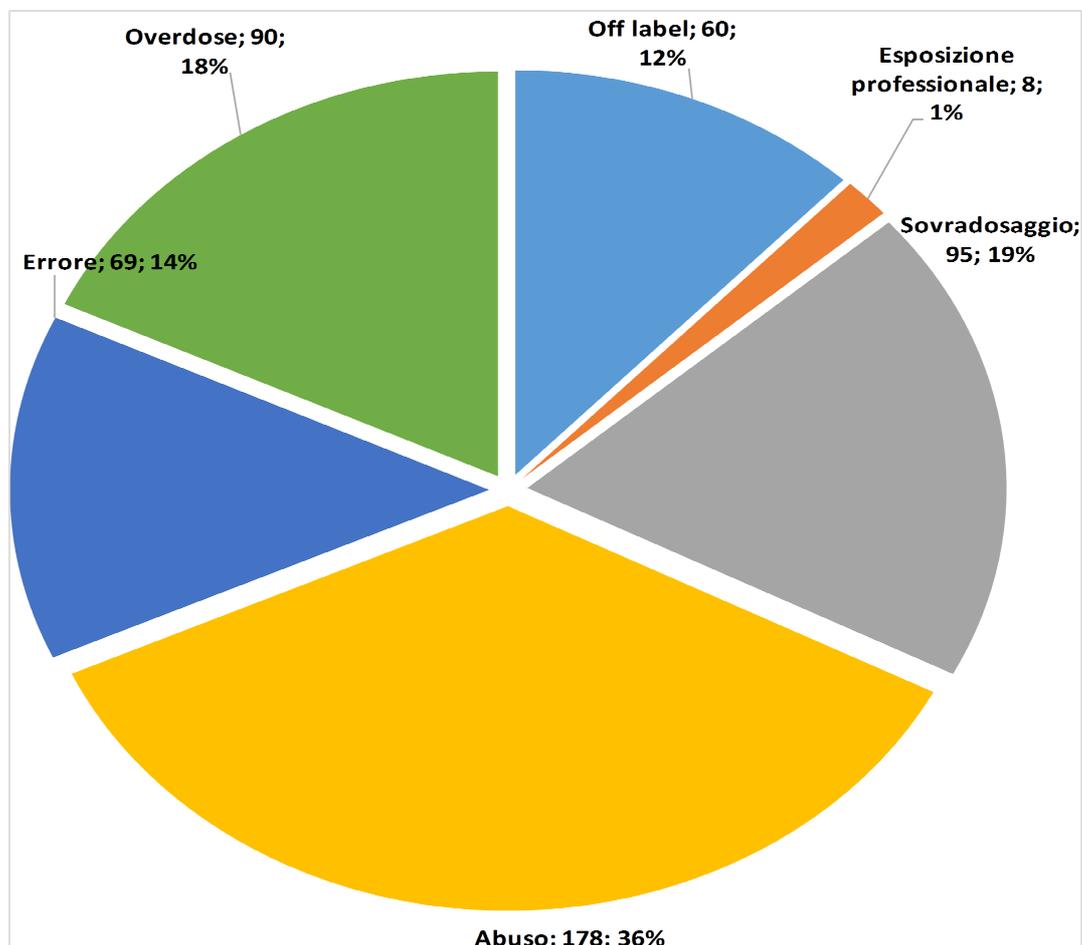
Con la legislazione del 2010, la disciplina della farmacovigilanza ha esteso l'ambito di applicazione della segnalazione focalizzando l'interesse anche alle reazioni che si osservano a seguito di **abuso/misuso, errore terapeutico, overdose, uso off-label** ed **esposizione professionale** non intenzionale, situazioni che possono compromettere la salute del paziente e generare oneri di gestione da parte del Servizio Sanitario, altrimenti evitabili.

In particolare, per reazione avversa connessa ad errore terapeutico si intende *qualsiasi accadimento non intenzionale, indesiderabile, potenzialmente prevenibile e che può riguardare ogni fase del processo di gestione del farmaco, dalla prescrizione alla somministrazione*; si precisa inoltre che l'abuso, definito come uso eccessivo del medicinale accompagnato da effetti dannosi fisici o psicologici, si distingue dall'overdose perché è intenzionale.

Si precisa che, in via generale, non è prevista la segnalazione nel sistema di farmacovigilanza dei casi che non determinino una reazione avversa.

In Emilia-Romagna, nell'anno 2017, sono state riportate 500 segnalazioni nell'ambito delle condizioni di abuso/misuso, errore terapeutico, overdose, uso off-label ed esposizione professionale, come mostrato in **Figura 12**.

Fig.12 Percentuale di segnalazioni legate ad abuso, errore terapeutico, overdose, off-label, esposizione professionale



La maggior parte dei casi (36%; n. 178 schede) ha riguardato l'**abuso**, per cui i farmaci maggiormente utilizzati appartengono alle classi degli ansiolitici e degli antidepressivi.

Il 18% (n. 90) delle schede riguarda invece la segnalazione di **overdose**, principalmente da warfarin, clotiapina, delorazepam e insulina.

Il 14% (n. 69) dei casi ha riguardato situazioni di **errore terapeutico**, per lo più riconducibile a "errore di conservazione del prodotto", di "preparazione e selezione del prodotto" o errore nelle "modalità di somministrazione del farmaco". La maggior parte di queste segnalazioni legate a errore terapeutico sono state riportate da: medico (93%); minore è stato il contributo da parte di farmacisti (4%), altri operatori sanitari e pazienti (per entrambi 1%) e, complessivamente, 48 casi hanno riguardato reazioni gravi.

Nella **Tabella 6** si riportano i principi attivi maggiormente coinvolti nell'errore terapeutico.

Tabella 6. Numero casi da errore terapeutico

Principio attivo sospetto	
INSULINA	5
AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	4
FUROSEMIDE	4
PARACETAMOLO	3
ALPRAZOLAM	2
DICLOFENAC	2
DIGOSSINA	2
KETOPROFENE	2

La valutazione è stata eseguita facendo la ricerca sia per i PT riconducibili a errore sia tramite apposito campo della scheda compilato; è emerso che in alcune schede l'informazione è stata riportata solo come PT, in altre solo con l'apposito campo scheda e in altre impiegando correttamente entrambe le opzioni.

Tabella 7. Confronto tra modalità di compilazione delle segnalazioni: codifica PT e/o campo scheda compilato

PT/campo scheda	n. segn. solo con PT	n. segn. solo con campo scheda compilato	n. segn. con PT e campo scheda compilato
Off label	0	60	-
Esposizione professionale	8	0	-
Sovradosaggio	95	0	-
Abuso	5	27	146
Errore	13	20	36
Overdose	0	90	-

Si ribadisce che al momento della segnalazione di una reazione avversa che si verifica nell'ambito di situazioni di errore, abuso, overdose etc. occorre selezionare lo specifico campo della scheda ma è necessario che il RAFV codifichi, secondo il dizionario MedDRA, il PT più appropriato corrispondente alla situazione in cui si è verificato l'evento (errore terapeutico, abuso,...); ciò consentirà di far emergere tali casi anche nei dati su cui si basano le analisi di disproporzionalità statistica per l'individuazione dei potenziali segnali di sicurezza.

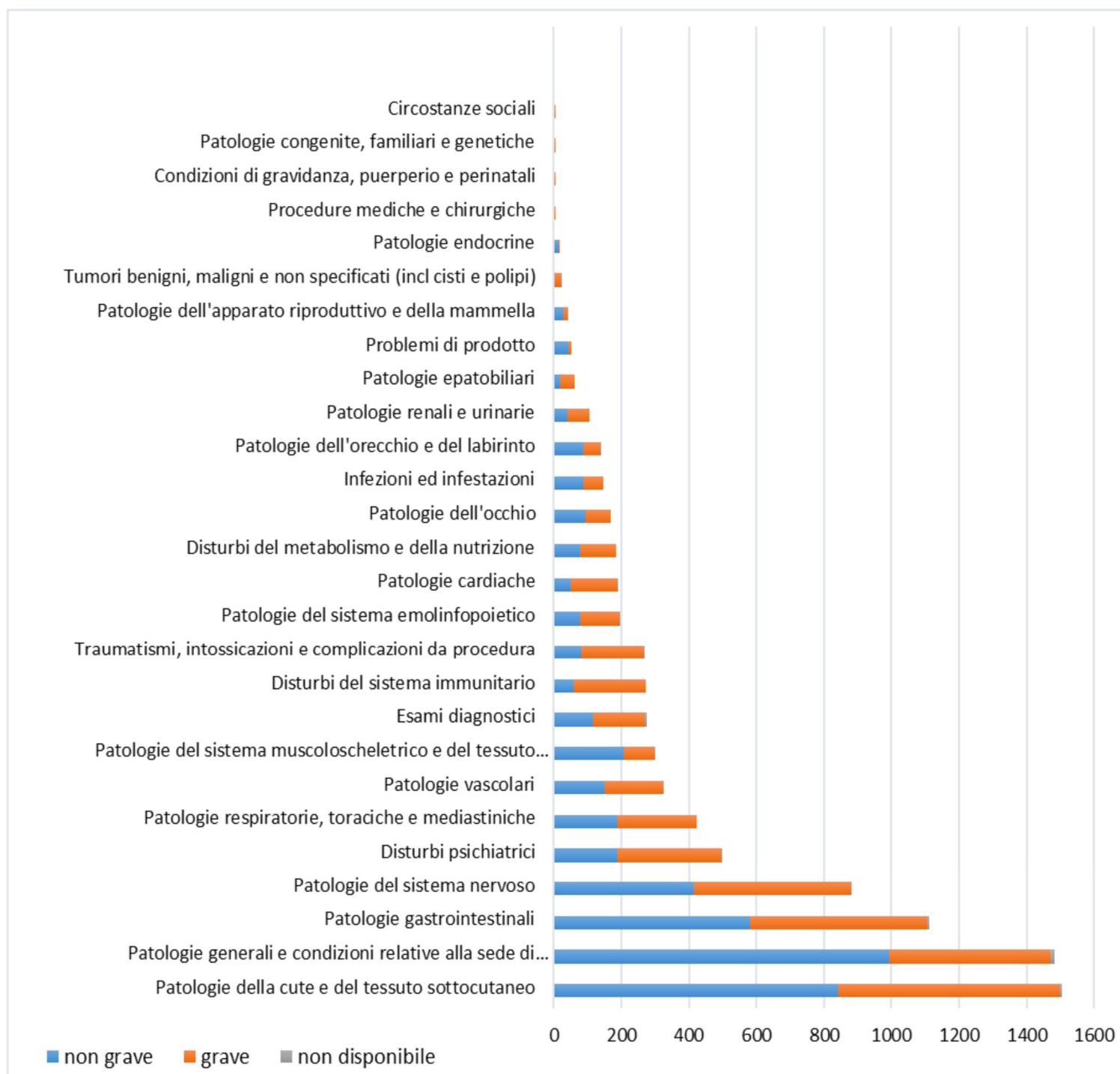
ADR in base alla classificazione MedDRA – SOC e PT

La **Figura 13** riporta la suddivisione delle ADR gravi e non gravi maggiormente segnalate in base alla classificazione sistemica organica (System Organ Class, SOC) del MedDRA, versione 20.1.

Le reazioni avverse più frequenti, come atteso, sono riconducibili alle *patologie della cute e del tessuto sottocutaneo* pari a 1.504 (soprattutto reazioni di ipersensibilità cutanea), di cui il 44% associate a segnalazioni

gravi, seguite da: quelle relative a *Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione*, n. 1.483 di cui il 32% gravi (riconducibili soprattutto ad astenia, malessere, farmaco inefficace); *patologie gastrointestinali*, n. 1.111 di cui il 47% gravi (nausea, vomito, dolore); *patologie del sistema nervoso*, n. 882 di cui il 52% gravi (cefalea, presincope, parestesia).

Figura 13. ADR gravi e non gravi suddivise per SOC



Analisi dei segnali da farmaci e vaccini

I dati di farmacovigilanza scaturiti sia a livello nazionale sia europeo, sono essenziali per consentire una valutazione costante del profilo di sicurezza dei farmaci nella reale pratica clinica.

Questa valutazione viene svolta dai CRFV secondo una programmazione e una distribuzione di attività condivisa tra AIFA e CRFV, sia per quanto riguarda i dati nazionali sia per quelli europei. Tale attività è finalizzata all'identificazione di possibili cambiamenti di rischio o di nuovi rischi attraverso l'analisi dei segnali.

Per segnale si intende "un'informazione proveniente da una o più fonti, osservazioni ed esperimenti, 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", ed è di ausilio all'identificazione di cambiamenti del profilo rischio-beneficio connessi all'uso dei farmaci.

La metodologia statistica utilizzata per l'analisi delle segnalazioni spontanee prevede il calcolo del rapporto proporzionale di segnalazione (Proportional Reporting Ratio, PRR) per ottenere una valutazione statistica del rischio.

Come ogni anno, anche nel corso del 2017, il CRFV-RER ha partecipato agli incontri periodici tenuti presso l'AIFA aventi ad oggetto la presentazione, valutazione e discussione dei dati di segnalazione delle reazioni avverse nazionali.

Il CRFV dell'Emilia Romagna ha presentato i risultati dell'analisi riguardante i farmaci di propria competenza a livello nazionale (Gruppo ATC C - Cardiovascolare), proponendo alcuni potenziali segnali per un approfondimento da parte delle Autorità regolatorie. Durante l'analisi, particolare attenzione è stata rivolta ai farmaci di più recente commercializzazione come Alirocumab ed Evolocumab, anticorpi monoclonali utilizzati per il trattamento delle dislipidemie e per i quali, in particolare, è stata approfondita la relazione con la mialgia. Altre coppie farmaco-reazione che nel corso delle analisi semestrali hanno richiesto maggiori approfondimenti (perché non presenti in RCP o per via di un aumento di casi nel periodo o associate a un PRR statisticamente significativo) sono state: sartanidisfunzione erettile; digossina-anemia; rivaroxaban-alopecia/vasculite da ipersensibilità. In seguito alla valutazione da parte di AIFA, basata anche sui dati raccolti in Eudravigilance, le coppie farmaco-reazione suddette non sono state validate come segnali, ma proseguirà un monitoraggio attraverso le routinarie attività di farmacovigilanza.

Per quanto riguarda i segnali europei, la valutazione viene effettuata utilizzando i dati della banca dati europea di segnalazione delle sospette reazioni avverse (Eudravigilance) mediante un file che raggruppa tali dati e ne consente una valutazione qualitativa e quantitativa sfruttando un approccio statistico basato sulla valutazione della disproporzionalità. Nel corso del 2017, è stata effettuata l'analisi dei seguenti farmaci affidati alla regione Emilia-Romagna: canrenone, fenoldopam, fluocinolo- ne acetone + ketocaina, idrocortisone aceta-

to + pramocaina acetato, ibopamina, manidipina, acidi grassi omega-3, oxprenololo + clortalidone, fosfocreatininina, canrenoato di potassio, ubidecarenone, delapril, delapril + indapamide, delapril + manidipina, digossina, ramipril idroclortiazide, moexipril + idroclortiazide, nicardipina e trimetazidina.

La valutazione in tale ambito consiste nella attribuzione a ciascuna coppia farmaco reazione di note relative alla necessità di monitoraggio o meno da parte di AIFA dell'associazione sulla base di elementi quali: numero ADR, numero di ADR gravi, fascia della popolazione coinvolta, notorietà dell'ADR in RCP o letteratura.

La valutazione del CRFV è stata inviata con cadenza regolare ad AIFA per le fasi di analisi successive.

Per quanto concerne l'attività di monitoraggio dei vaccini, il CRFV dell' Emilia-Romagna ha partecipato agli incontri del gruppo di lavoro di vaccinovigilanza presso l'AIFA che ha come obiettivo il monitoraggio dei potenziali segnali di sicurezza relativi ai vaccini antimeningococchi per i quali, nel corso del 2017, sono stati approfonditi, in particolare, i casi di fallimento vaccinale e di ipotermia verificatasi in seguito a vaccinazione per il meningococco B. Gli approfondimenti effettuati sulla base delle evidenze ad oggi disponibili non hanno suggerito segnali di allarme.

Conclusioni

L'Emilia-Romagna si colloca, nello scenario nazionale, tra le regioni che maggiormente contribuiscono alla segnalazione di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, grazie al consolidamento, negli anni, di un sistema di farmacovigilanza robusto ed efficiente, supportato dalla presenza costante e continuativa di collaboratori dedicati alle attività previste sia presso il CRFV sia presso le Aziende sanitarie e gli IRCCS, nonostante sia migliorabile il livello di qualità delle informazioni raccolte e trasmesse nella rete nazionale.

Si conferma l'importante contributo alla segnalazione da parte dei medici ospedalieri. Ciò si deve al prezioso lavoro di sensibilizzazione svolto dai Referenti locali che si dedicano alle attività che concernono la farmacovigilanza nella pratica quotidiana, coadiuvando i clinici nella rilevazione dei fenomeni che possono sottendere all'insorgenza di reazioni avverse e, conseguentemente, nelle attività di segnalazione.

La collaborazione tra clinici e farmacisti si concretizza specialmente nell'ambito dei progetti di farmacovigilanza attiva, che vertono l'attenzione sulle aree terapeutiche che più necessitano di sorveglianza, e riveste un importante ruolo nel percorso di cura del paziente per quel che concerne la sicurezza in terapia.

Risulta, tuttavia, ancora poco rilevante la segnalazione da parte dei medici di medicina generale e di infermieri, dato che, seppur non quantificabile in quanto non contemplato in apposito campo della scheda, emerge dalla lettura e dall'analisi dei contenuti delle singole segnalazioni.

Il coinvolgimento tra tutti i professionisti sanitari aiuta a superare la criticità della sotto-

segnalazione, dovuta anche, specialmente in certi ambiti ad esempio quello oncologico, alla difficoltà a correlare un evento avverso alle terapie complesse e innovative, per le quali non è infrequente il ricorso ad altri farmaci per la gestione delle tossicità.

L'avvento di farmaci innovativi comporta la necessità di indagarne il profilo di sicurezza nella reale pratica clinica, soprattutto per quel che riguarda gli eventi non noti dalle evidenze degli studi registrativi o gli eventuali cambiamenti di frequenza di eventi noti; inoltre, le terapie di tipo target-oriented, o comunque tutte quelle che controllano in un più lungo periodo la patologia, richiedono di monitorare gli eventi avversi che si possono verificare anche a medio/lungo termine.

Si conferma la crescente partecipazione alla segnalazione da parte dei cittadini/pazienti, la cui maggiore consapevolezza deriva anche dalle iniziative promosse dalle Agenzie Regolatorie e dalla diffusione dell'uso della piattaforma on-line per la segnalazione.

Il CRFV dell'Emilia-Romagna, in collaborazione con AIFA, partecipa costantemente alle attività di monitoraggio dei potenziali segnali di sicurezza, che si basano sulle informazioni tratte da tutte le segnalazioni rilevate a livello locale, raccolte nelle reti nazionale (RNF) ed europea (Eudravigilance) e che confluiscono nei database di monitoraggio delle reazioni avverse, con l'obiettivo ultimo di monitorare il profilo di sicurezza dei farmaci nell'interesse primario della salute dei pazienti.

Link utili

ER Salute – Il portale del servizio sanitario regionale della Regione Emilia Romagna

<http://salute.regione.emilia-romagna.it/farmaci/farmacovigilanza>

Agenzie Regolatorie

AIFA <http://www.aifa.gov.it/content/farmacovigilanza>

EMA <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation>

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

FDA <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm199082.htm>

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

Bollettini FV

FOCUS Farmacovigilanza: www.farmacovigilanza.eu

FarmacovigilanzaSIF: <https://www.farmacovigilanzasif.org>

Farmacovigilanza.net: www.farmacovigilanza.net

SEFAP <http://www.sefap.it/web/index.php?>

[menuTop=0&class=Comp&className=Target&op=Show¶m=cid,1](http://www.sefap.it/web/index.php?menuTop=0&class=Comp&className=Target&op=Show¶m=cid,1)

Australian Prescriber and Adverse Drug Reaction Bulletin <https://www.nps.org.au/australian-prescriber>

Dizionario MedDRA

<https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation>

Lista IME - Important Medical Event

<https://www.google.it/url?>

[sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwiF4JLAWqfgAhWSMewKHZAnBLAQFjAAegQIA BAC&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fother%2Fimportant-medical-event-terms-list-version-210-ime-list_en.xls&usq=AOvVaw1laQZZmYFhat6a6nxVt9o3](https://www.google.it/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwiF4JLAWqfgAhWSMewKHZAnBLAQFjAAegQIA BAC&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fother%2Fimportant-medical-event-terms-list-version-210-ime-list_en.xls&usq=AOvVaw1laQZZmYFhat6a6nxVt9o3)

Appendice

Tabella A – Numero di volte in cui ciascun farmaco è stato segnalato come sospetto, anno 2017

Posizione	Farmaco	Non grave	Grave	Non disponibile	Totale
1	AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	99	153	1	253
2	WARFARIN	42	84		126
3	KETOPROFENE	49	62		111
4	RIBAVIRINA	87	6		93
5	INTERFERONE ALFA	84	1		85
6	AMOXICILLINA	30	47		77
7	PARACETAMOLO	24	38		62
8	TRAMADOLO	30	31		61
9	IBUPROFENE	23	36		59
10	DICLOFENAC	16	39		55
11	NIVOLUMAB	30	24	1	55
12	PARACETAMOLO/CODEINA	23	27		50
13	IOMEPROLO	33	15		48
14	RIVAROXABAN	24	24		48
15	LETROZOLO	36	10	1	47
16	LEVOFLOXACINA	16	31		47
17	OXALIPLATINO	25	22		47
18	INFLIXIMAB	31	13		44
19	RAMIPRIL	18	25		43
20	LORAZEPAM	4	38		42
21	DABIGATRAN	19	21		40
22	CLARITROMICINA	18	21		39
23	TERIPARATIDE	31	1	6	38
24	ACIDO ACETILSALICILICO	14	23		37
25	APIXABAN	15	21		36
26	CIPROFLOXACINA	20	16		36
27	QUETIAPINA	13	23		36
28	INTERFERONE BETA	25	6	2	33
29	ALLOPURINOLO	11	21		32
30	CETUXIMAB	23	7		30
31	TRAMADOLO/DEXKETOPROFENE	14	16		30
32	CLOPIDOGREL	22	6	1	29
33	FLUOROURACILE	15	13		28
34	GLATIRAMER	23	5		28
35	ANASTROZOLO	18	9		27
36	CLONAZEPAM	1	26		27
37	OLANZAPINA	10	16		26
38	FUROSEMIDE	3	22		25
39	REGORAFENIB	13	12		25
40	ARIPIIPRAZOLO	17	5	2	24
41	INSULINA	4	19	1	24

Posizione	Farmaco	Non grave	Grave	Non disponibile	Totale
42	BETAMETASONE	12	11		23
43	LENALIDOMIDE	6	17		23
44	ALPRAZOLAM	2	20		22
45	CARBOPLATINO	8	14		22
46	ENOXAPARINA SODICA	13	9		22
47	FENTANIL	12	10		22
48	PACLITAXEL	13	9		22
49	SODIO	10	12		22
50	CEFTRIAXONE	8	13		21
51	IOVERSOLO	16	5		21
52	METFORMINA	8	13		21
53	TRAZODONE	6	15		21
54	BISOPROLOLO	4	16		20
55	ETANERCEPT	15	5		20
56	NAPROXENE	10	10		20
57	ZOLPIDEM	5	15		20
58	DELORAZEPAM		19		19
59	AMLODIPINA	13	5		18
60	METOTREXATO	13	5		18
61	TAPENTADOLO	6	12		18
62	TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOLO	9	9		18
63	EXEMESTANE	13	4		17
64	RIVASTIGMINA	16	1		17
65	CISPLATINO	11	5		16
66	EDOXABAN	9	7		16
67	IOPAMIDOLO	7	9		16
68	IOPROMIDE	12	4		16
69	ADALIMUMAB	10	5		15
70	CAPECITABINA	5	10		15
71	CITALOPRAM	4	11		15
72	DIAZEPAM	3	12		15
73	SERTRALINA	4	11		15
74	ATORVASTATINA	9	5		14
75	CEFIXIMA	8	6		14
76	FILGRASTIM	3	11		14
77	NIMESULIDE	3	11		14
78	OXICODONE/NALOXONE	6	8		14
79	OXICODONE/PARACETAMOLO	6	8		14
80	TRASTUZUMAB	7	7		14
81	AMIODARONE	3	10		13
82	CARBAMAZEPINA	2	11		13
83	ETORICOXIB	6	7		13
84	GABAPENTIN	3	10		13

Posizione	Farmaco	Non grave	Grave	Non disponibile	Totale
85	KETOROLAC	4	9		13
86	LEFLUNOMIDE	11	2		13
87	METILPREDNISOLONE	7	6		13
88	PANITUMUMAB	9	4		13
89	RISPERIDONE	5	8		13
90	RITUXIMAB	7	6		13
91	RIZATRIPTAN	8	5		13
92	SECUKINUMAB	13			13
93	ACIDO VALPROICO/SODIO VALPROATO	2	10		12
94	ALOPERIDOLO	3	9		12
95	DIMETILFUMARATO	7	4	1	12
96	EMTRICITABINA/RILPIVIRINA CLORIDRATO/TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO	11	1		12
97	IDELALISIB	8	4		12
98	IMATINIB	6	6		12
99	PROMAZINA	2	10		12
100	AZITROMICINA	7	4		11
101	CANRENONE	3	8		11
102	DABRAFENIB	6	5		11
103	LANSOPRAZOLO	5	6		11
104	LORMETAZEPAM	2	9		11
105	METOCLOPRAMIDE	2	9		11
106	PALBOCICLIB	8	3		11
107	POMALIDOMIDE	6	4	1	11
108	PREDNISONA	4	7		11
109	PREGABALIN	4	7		11
110	TIOCOLCHICOSIDE	6	5		11
111	TRAMETINIB	6	5		11
112	AFATINIB	7	3		10
113	DOLUTEGRAVIR/ABACAVIR/LAMIVUDINA	9	1		10
114	DOXAZOSINA	5	5		10
115	EFAVIRENZ/EMTRICITABINA/TENOFOVIR DISOPROXIL	10			10
116	FLURBIPROFENE	3	7		10
117	FONDAPARINUX	4	6		10
118	IBRUTINIB	5	5		10
119	PANTOPRAZOLO	3	7		10
120	PAROXETINA	3	7		10
121	PERAMPANEL	8	2		10
122	TRAMADOLO/PARACETAMOLO	5	5		10
123	TRIAZOLAM	2	8		10
124	AMITRIPTILINA	1	8		9
125	BEVACIZUMAB	1	8		9
126	BRENTUXIMAB VEDOTIN	6	3		9

Posizione	Farmaco	Non grave	Grave	Non disponibile	Totale
127	DOXORUBICINA	7	2		9
128	FLUCONAZOLO	3	6		9
129	METOPROLOLO	2	7		9
130	MORFINA	2	7		9
131	NINTEDANIB	8	1		9
132	SIMVASTATINA	4	5		9
133	SOFOSBUVIR	1	8		9
134	USTEKINUMAB	6	3		9
135	VENLAFAXINA	2	7		9
136	ACIDO ZOLEDRONICO	2	6		8
137	ALEMTUZUMAB	6	2		8
138	DARUNAVIR/COBICISTAT	7	1		8
139	DOCETAXEL	5	3		8
140	DULAGLUTIDE	7	1		8
141	ENALAPRIL	2	6		8
142	ENZALUTAMIDE	3	5		8
143	EPERISONE	7	1		8
144	EVEROLIMUS	6	2		8
145	GEMCITABINA	2	6		8
146	IRINOTECAN	6	2		8
147	LISINA	3	5		8
148	OMALIZUMAB	3	4	1	8
149	PIROXICAM	2	6		8
150	SAFINAMIDE	7		1	8
151	SORAFENIB	1	6	1	8
152	TAMSULOSINA	6	2		8
153	TERIFLUNOMIDE	6	1	1	8
154	ACIDO GADOTERICO/GADOLINIO OSSIDO	4	3		7
155	ACITRETINA	6	1		7
156	ATENOLOLO		7		7
157	BICALUTAMIDE	4	3		7
158	CARFILZOMIB		7		7
159	CARVEDILOLO	1	6		7
160	CICLOSPORINA	7			7
161	DACLATASVIR	2	5		7
162	DIGOSSINA	1	6		7
163	DIIDROCODEINA	2	5		7
164	DOXICICLINA	3	4		7
165	EMTRICITABINA/TENOFOVIR DISOPROXIL	7			7
166	ESCITALOPRAM	1	6		7
167	ETOPOSIDE	5	2		7
168	LAMOTRIGINA	2	5		7
169	MEMANTINA	5	2		7

Posizione	Farmaco	Non grave	Grave	Non disponibile	Totale
170	MOXIFLOXACINA	1	6		7
171	NEVIRAPINA	7			7
172	RANITIDINA	3	4		7
173	SUNITINIB	4	3		7
174	TEICOPLANINA	4	3		7
175	ABACAVIR/LAMIVUDINA	6			6
176	ATEZOLIZUMAB	1	5		6
177	BENDAMUSTINA	5	1		6
178	CALCIO	3	3		6
179	CLOTIAPINA	2	4		6
180	CLOZAPINA	1	5		6
181	DENOSUMAB	5	1		6
182	DOLUTEGRAVIR	6			6
183	EMTRICITABINA/TENOFOVIR DISOPROXIL/ELVITEGRAVIR/COBICISTAT	5	1		6
184	FLECAINIDE	1	5		6
185	GADOTERIDOLO	6			6
186	ISOSORBIDE	2	4		6
187	LEVETIRACETAM	4	2		6
188	LEVOTIROXINA	3	3		6
189	NITROFURANTOINA	2	4		6
190	PEMBROLIZUMAB	1	5		6
191	PIPERACILLINA/TAZOBACTAM	3	3		6
192	PROPRANOLOLO	3	3		6
193	SALBUTAMOLO	3	3		6
194	SCOPOLAMINA	1	5		6
195	TICAGRELOR	3	3		6
196	TOSSINA BOTULINICA DI CLOSTRIDIUM BOTULINUM TIPO A	6			6
197	VEMURAFENIB	1	5		6
198	ABIRATERONE	4	1		5
199	ACIDO ACETILSALICILICO/ACIDO ASCORBICO	1	4		5
200	ATAZANAVIR	5			5
201	AZATIOPRINA	3	2		5
202	BIPERIDENE	4	1		5
203	BUPRENORFINA		5		5
204	CRIZOTINIB	3	2		5
205	DAPTOMICINA	3	2		5
206	DASATINIB	3	2		5
207	FINGOLIMOD	3	2		5
208	FLURAZEPAM		5		5
209	FOSFOMICINA	3	2		5
210	GEFITINIB	4	1		5

Posizione	Farmaco	Non grave	Grave	Non disponibile	Totale
211	GLICLAZIDE	3	2		5
212	IRBESARTAN	2	3		5
213	LEVODROPROPIZINA	1	4		5
214	MANIDIPINA	1	4		5
215	MIRTAZAPINA		5		5
216	NEBIVOLOLO/IDROCLOROTIAZIDE	1	4		5
217	NILOTINIB	1	4		5
218	OLAPARIB	1	4		5
219	OXCARBAZEPINA	3	2		5
220	OXICODONE	2	3		5
221	PALIPERIDONE	3	2		5
222	PIRFENIDONE	4	1		5
223	RALTEGRAVIR	4	1		5
224	RAMIPRIL/IDROCLOROTIAZIDE		5		5
225	RITONAVIR	5			5
226	SOMATROPINA	4		1	5
227	SULODEXIDE	3	2		5
228	TALIDOMIDE	2	3		5
229	TOBRAMICINA/DESAMETASONE	3	2		5
230	TOCILIZUMAB	3	2		5
231	TRABECTEDINA	3	2		5
232	TRIFLURIDINA/TIPIRACIL	1	4		5
233	ACETILCISTEINA	3	1		4
234	AFLIBERCEPT	2	2		4
235	ALFUZOSINA	3	1		4
236	BECLOMETASONE	2	2		4
237	BECLOMETASONE/FORMOTEROLO	3	1		4
238	BROMAZEPAM		4		4
239	BUDESONIDE	4			4
240	CETIRIZINA	1	3		4
241	DARATUMUMAB	2	2		4
242	DASABUVIR	1	3		4
243	DONEPEZIL	3	1		4
244	DULOXETINA	1	3		4
245	ELBASVIR/GRAZOPREVIR	3	1		4
246	INDOMETACINA	1	3		4
247	INDOMETACINA/CAFFEINA/PROCLORPERAZINA	3	1		4
248	LEUPRORELINA	2	2		4
249	LEVODOPA/BENSERAZIDE	2	2		4
250	LEVONORGESTREL	2	2		4
251	LEVOSULPIRIDE	4			4
252	LIRAGLUTIDE	3	1		4
253	LITIO	2	2		4

Posizione	Farmaco	Non grave	Grave	Non disponibile	Totale
254	LOPERAMIDE	2	2		4
255	MACROGOL 3350/SODIO SOLFATO/SODIO CLORURO/POTASSIO CLORURO/ACIDO ASCORBICO/SODIO ASCORBATO	2	2		4
256	MELOXICAM	1	3		4
257	NITISINONE	4			4
258	OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR	1	3		4
259	POTASSIO	1	3		4
260	PROPIFENAZONE/BUTALBITAL/CAFFEINA	1	3		4
261	RIFAXIMINA	3	1		4
262	SILODOSINA	4			4
263	SITAGLIPTIN	2	2		4
264	TADALAFIL	4			4
265	TERAZOSINA	3	1		4
266	TESTOSTERONE	4			4
267	TIAMAZOLO (METIMAZOLO)	1	3		4
268	TOPIRAMATO	2	2		4
269	ULIPRISTAL	3	1		4
270	VALSARTAN	2	2		4
271	VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE		4		4
272	ZOFENOPRIL		4		4
273	ZOFENOPRIL/IDROCLOROTIAZIDE	2	2		4
274	ZOLFO ESAFLUORURO	2	2		4
275	ZUCLOPENTIXOLO	1	3		4
276	ABATACEPT	2	1		3
277	ACICLOVIR	1	2		3
278	ACIDO CLODRONICO/LIDOCAINA	1	2		3
279	ACIDO URSODESOSSICOLICO	2	1		3
280	ATROPINA	3			3
281	BRIVUDINA	2	1		3
282	CANAGLIFLOZIN/METFORMINA	3			3
283	CAPTOPRIL	2	1		3
284	CARBOSSIMALTOSIO FERRICO	2	1		3
285	CELECOXIB	1	2		3
286	CLORPROMAZINA	1	2		3
287	COBIMETINIB		3		3
288	COLECALCIFEROLO	2	1		3
289	DAPAGLIFLOZIN	1	2		3
290	DAPAGLIFLOZIN/METFORMINA	3			3
291	DESAMETASONE	1	2		3
292	DILTIAZEM		3		3
293	DIOSMINA/ESPERIDINA	1	2		3
294	DISULFIRAM		3		3

Posizione	Farmaco	Non grave	Grave	Non disponibile	Totale
295	EFAVIRENZ	3			3
296	EMPAGLIFLOZIN	3			3
297	EMPAGLIFLOZIN/METFORMINA	3			3
298	ENALAPRIL/LERCANIDIPINA		3		3
299	EPOETINA ALFA	2	1		3
300	EPOETINA ZETA	2	1		3
301	ERIBULINA	3			3
302	ETNOGESTREL/ETINILESTRADIOLO	2	1		3
303	EXENATIDE	2	1		3
304	EZETIMIBE/SIMVASTATINA	3			3
305	FENITOINA		3		3
306	FULVESTRANT		3		3
307	IDROCLOROTIAZIDE		3		3
308	IFOSFAMIDE		3		3
309	IMMUNOGLOBULINA UMANA NORMALE	1	2		3
310	ISOTRETINOINA	3			3
311	LACIDIPINA	1	2		3
312	LAMIVUDINA	2	1		3
313	LATANOPROST/TIMOLOLO	3			3
314	LIDOCAINA	2	1		3
315	LIDOCAINA/PRILOCAINA	3			3
316	LINEZOLID	1	2		3
317	MACROGOL 4000/SODIO SOLFATO ANIDRO/SODIO BICARBONATO/SODIO CLORURO/POTASSIO CLORURO	1	2		3
318	METADONE		3		3
319	METRONIDAZOLO	1	2		3
320	MIDAZOLAM	1	2		3
321	MONTELUKAST	2	1		3
322	NATALIZUMAB	1	2		3
323	NEBIVOLOLO	1	2		3
324	PARNAPARINA	1	2		3
325	PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA	1	2		3
326	PETIDINA		3		3
327	PIOGLITAZONE	1	2		3
328	PONATINIB	1	2		3
329	PRAMIPEXOLO	1	2		3
330	PROGESTERONE	3			3
331	PROPAFENONE	1	2		3
332	RAMUCIRUMAB	3			3
333	RIFAMPICINA	1	2		3
334	RILPIVIRINA	3			3
335	RUPATADINA	2	1		3
336	TEMOZOLOMIDE	2	1		3

Posizione	Farmaco	Non grave	Grave	Non disponibile	Totale
337	TENOFOVIR	1	2		3
338	TICLOPIDINA	2	1		3
339	TOLVAPTAN	3			3
340	TRIAMCINOLONE	2	1		3
341	VANDETANIB	1	2		3
342	VORTIOXETINA	3			3
343	ACENOCUMAROLO	1	1		2
344	ACIDO ALENDRONICO	2			2
345	ACIDO FOLICO	2			2
346	ACIDO GADOBENICO	2			2
347	ACIDO RISEDRONICO		2		2
348	ADEMETIONINA	1	1		2
349	ALECTINIB	2			2
350	ALMOTRIPTAN	1	1		2
351	AMFOTERICINA B	2			2
352	BACILLUS CLAUSII		2		2
353	BENZILPENICILLINA	1	1		2
354	BILASTINA	1	1		2
355	BISMUTO SUBCITRATO POTASSIO/METRONIDAZOLO/TETRACICLINA CLORIDRATO	2			2
356	BOSUTINIB	2			2
357	BRIMONIDINA	2			2
358	CABAZITAXEL	1	1		2
359	CABOZANTINIB	1	1		2
360	CANAGLIFLOZIN	2			2
361	CARBOCISTEINA	1	1		2
362	CEFAZOLINA	2			2
363	CERTOLIZUMAB PEGOL	1	1		2
364	CICLOFOSFAMIDE	1	1		2
365	CLINDAMICINA	1	1		2
366	CLOMIPRAMINA		2		2
367	CLORAMFENICOLO	2			2
368	CLOTRIMAZOLO	1	1		2
369	DARUNAVIR	2			2
370	DELTA-9-TETRAIDROCANNABINOLO/CANNABIDILOLO	2			2
371	DESTROMETORFANO	2			2
372	DEXIBUPROFENE	1	1		2
373	DIENOGEST/ETINILESTRADIOLO		2		2
374	DOMPERIDONE		2		2
375	DORZOLAMIDE	2			2
376	DROSPIRENONE/ETINILESTRADIOLO	1	1		2
377	ECULIZUMAB		2		2

Posizione	Farmaco	Non grave	Grave	Non disponibile	Totale
378	ERLOTINIB	1	1		2
379	ESOMEPRAZOLO	1	1		2
380	ESTRADIOLO/DIENOGEST	1	1		2
381	ETAMBUTOLO	1	1		2
382	EZETIMIBE	2			2
383	FEBUXOSTAT	2			2
384	FENOBARBITAL	1	1		2
385	FERROSO SOLFATO	2			2
386	FLAVOXATO/PROPIFENAZONE		2		2
387	FLUORESCEINA		2		2
388	FLUOXETINA	1	1		2
389	FLUTICASONE/VILANTEROLO	2			2
390	GADOBUTROLO	1	1		2
391	GLICOPIRRONIO	2			2
392	GLIMEPIRIDE		2		2
393	GONADOTROPINA CORIONICA	1		1	2
394	IBUPROFENE/PSEUDOEFEDRINA	1	1		2
395	IMMUNOGLOBULINA UMANA ANTITETANICA		2		2
396	IOBITRIDOLO	1	1		2
397	IODIXANOLO	1	1		2
398	IDOPOVIDONE	2			2
399	ISONIAZIDE		2		2
400	KETAMINA		2		2
401	LAPATINIB	1	1		2
402	LATANOPROST	1	1		2
403	LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR		2		2
404	LERCANIDIPINA	1	1		2
405	LEVOACETILCARNITINA	1	1		2
406	LEVOMEPRMAZINA		2		2
407	LISINOPRIL	1	1		2
408	MACROGOL 3350/SODIO BICARBONATO/SODIO CLORURO/POTASSIO CLORURO	1	1		2
409	MEPIVACAINA		2		2
410	MESALAZINA	1	1		2
411	METOCLOPRAMIDE/DIMETICONE/POTASSIO CITRATO/ACIDO TARTARICO/ACIDO CITRICO ANIDRO/SODIO BICARBONATO	1	1		2
412	MICONAZOLO	1	1		2
413	MINOCICLINA	1	1		2
414	NEPAFENAC	1	1		2
415	NIFEDIPINA		2		2
416	NITROGLICERINA	1	1		2
417	OLMESARTAN	1	1		2
418	OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINA BESILATO	2			2

Posizione	Farmaco	Non grave	Grave	Non disponibile	Totale
419	OMEPRAZOLO	1	1		2
420	ONDANSETRONE		2		2
421	PARACETAMOLO/ACIDO ASCORBICO/FENILEFRINA CLORIDRATO		2		2
422	PAZOPANIB		2		2
423	PEGASPARGASI		2		2
424	PEMETREXED		2		2
425	PERINDOPRIL		2		2
426	PERINDOPRIL/AMLODIPINA		2		2
427	PRULIFLOXACINA	2			2
428	QUINAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE		2		2
429	RADIO-223RA-DICLORURO	2			2
430	RAMIPRIL/AMLODIPINA	2			2
431	ROPINIROLO	2			2
432	ROSUVASTATINA	2			2
433	SODIO ALGINATO/SODIO BICARBONATO		2		2
434	SPIRAMICINA	2			2
435	SUMATRIPTAN		2		2
436	TAMOXIFENE	1	1		2
437	TELMISARTAN/IDROCLOROTIAZIDE		2		2
438	TIAMFENICOLO	2			2
439	TRIPTORELINA	2			2
440	TROPICAMIDE	2			2
441	VEDOLIZUMAB	1	1		2
442	VINCRISTINA	1	1		2
443	VINFLUNINA	1	1		2
444	VINORELBINA	1	1		2
445	VISMODEGIB	2			2
446	VORICONAZOLO	1	1		2
447	ZOLMITRIPTAN		2		2
448	ACAMPROSATO		1		1
449	ACECLOFENAC	1			1
450	ACETAZOLAMIDE		1		1
451	ACETOSIETILCEFUROXIMA	1			1
452	ACIDO ALENDRONICO/COLECALCIFEROLO	1			1
453	ACIDO BORICO		1		1
454	ACIDO FUSIDICO/BETAMETASONE VALERATO	1			1
455	ACIDO GADOXETICO		1		1
456	ACIDO NIFLUMICO		1		1
457	ACIDO PIPEMIDICO	1			1
458	ACIDO SALICILICO	1			1
459	AGOMELATINA	1			1
460	ALGLUCOSIDASI ACIDA UMANA RICOMBINANTE		1		1

Posizione	Farmaco	Non grave	Grave	Non disponibile	Totale
461	ALITRETINOINA	1			1
462	ALTEPLASI		1		1
463	AMBROXOLO		1		1
464	AMINAFTONE	1			1
465	AMISULPRIDE		1		1
466	AMITRIPTILINA/PERFENAZINA	1			1
467	AMOROLFINA	1			1
468	ANAKINRA	1			1
469	APREMILAST	1			1
470	ARTICAINA/ADRENALINA		1		1
471	ATENOLOLO/CLORTALIDONE		1		1
472	AVELUMAB		1		1
473	AXITINIB		1		1
474	AZELASTINA/FLUTICASONE	1			1
475	BACAMPICILLINA		1		1
476	BACLOFENE		1		1
477	BARNIDIPINA	1			1
478	BENMETIAMINA/PIRIDOSSINA/CIANOCOBALAMINA		1		1
479	BENZALCONIO	1			1
480	BENZOILPEROSSIDO		1		1
481	BETAISTINA		1		1
482	BISOPROLOLO/IDROCLOROTIAZIDE		1		1
483	BISOPROLOLO/PERINDOPRIL		1		1
484	BROMELINA		1		1
485	BROMEXINA		1		1
486	BROMFENAC	1			1
487	BROMOCRIPTINA		1		1
488	CALCIFEDIOLO		1		1
489	CALCIO CARBONATO/COLECALCIFEROLO	1			1
490	CANDESARTAN		1		1
491	CEFACLOR	1			1
492	CEFPODOXIMA	1			1
493	CEFTAZIDIMA		1		1
494	CEFTIBUTEN		1		1
495	CERITINIB		1		1
496	CIANOCOBALAMINA		1		1
497	CICLESONIDE	1			1
498	CICLOBENZAPRINA		1		1
499	CICLOPENTOLATO	1			1
500	CICLOPIROX		1		1
501	CILOSTAZOLO	1			1
502	CIPROFLOXACINA/FLUOCINOLONE ACETONIDE	1			1
503	CLOMIFENE	1			1

Posizione	Farmaco	Non grave	Grave	Non disponibile	Totale
504	CLONIDINA	1			1
505	CLORAMFENICOLO/IDROCORTISONE	1			1
506	CLORFENAMINA		1		1
507	CLORTALIDONE		1		1
508	COBICISTAT		1		1
509	COLCHICINA		1		1
510	COLESTIRAMINA		1		1
511	COLISTIMETATO SODICO		1		1
512	COLLAGENASI	1			1
513	CONDROITIN SODIO SOLFATO		1		1
514	CORTISONE		1		1
515	DACTINOMICINA	1			1
516	DEFIBROTIDE		1		1
517	DEGARELIX	1			1
518	DELAPRIL/INDAPAMIDE		1		1
519	DESLORATADINA		1		1
520	DESLORATADINA/PSEUDOEFE DRINA	1			1
521	DICLOFENAC/MISOPROSTOLO		1		1
522	DICLOROFENILCARBINOLO/AMILMETACRESOLO		1		1
523	DIENOGEST	1			1
524	DIIDROSSIBUTILETERE/CASCARA ESTRATTO SECCO/RABARBARO ESTRATTO SECCO/BOLDO ESTRATTO SECCO	1			1
525	DIMENIDRINATO	1			1
526	DORZOLAMIDE/TIMOLOLO	1			1
527	DUTASTERIDE		1		1
528	ECONAZOLO		1		1
529	ELOTUZUMAB		1		1
530	ELTROMBOPAG		1		1
531	ELVITEGRAVIR		1		1
532	EMTRICITABINA		1		1
533	ERDOSTEINA	1			1
534	ESAMETAZIMA		1		1
535	ESCINA	1			1
536	ESCINA/FOSFATIDILCOLINA	1			1
537	ESTRAMUSTINA	1			1
538	ESTRIOLO	1			1
539	FENILEFRINA	1			1
540	FENOFIBRATO	1			1
541	FLOROGLUCINOLO/MEGLUCINOLO	1			1
542	FLUCLOXACILLINA	1			1
543	FLUDARABINA		1		1
544	FLUMAZENIL		1		1

Posizione	Farmaco	Non grave	Grave	Non disponibile	Totale
545	FLUOCINOLONE ACETONIDE/NEOMICINA		1		1
546	FOLLITROPINA ALFA DA DNA RICOMBINANTE	1			1
547	FOSAMPRENAVIR	1			1
548	FOSCARNET SODICO	1			1
549	FOSINOPRIL/IDROCLOROTIAZIDE		1		1
550	FROVATRIPTAN	1			1
551	FUROSEMIDE/SPIRONOLATTONE		1		1
552	GADODIAMIDE	1			1
553	GALANTAMINA	1			1
554	GALSULFASE		1		1
555	GENTAMICINA/BETAMETASONE		1		1
556	GESTODENE/ETINILESTRADILO	1			1
557	GOLIMUMAB	1			1
558	IDROCORTISONE		1		1
559	IDROMORFONE		1		1
560	IDROXICLOROCHINA		1		1
561	IDROXIZINA	1			1
562	IDROXOCOBALAMINA		1		1
563	IMIGLUCERASI	1			1
564	IMIQUIMOD	1			1
565	INDACATEROLO	1			1
566	INDACATEROLO/GLICOPIRRONIO			1	1
567	INSULINA ASPART SOLUBILE/INSULINA ASPART PROTAMINO CRISTALLIZZATA		1		1
568	IOEXOLO		1		1
569	IPRATROPIO BROMURO		1		1
570	IRBESARTAN/IDROCLOROTIAZIDE		1		1
571	ISONIAZIDE/PIRAZINAMIDE/RIFAMPICINA	1			1
572	KETOPROFENE/SUCRALFATO	1			1
573	LACOSAMIDE		1		1
574	LANREOTIDE		1		1
575	LENVATINIB		1		1
576	LEVOBUPIVACAINA	1			1
577	LEVOCARNITINA		1		1
578	LEVOCETIRIZINA	1			1
579	LEVODOPA/CARBIDOPA		1		1
580	LEVOSIMENDAN		1		1
581	LIMECICLINA (TETRACICLINA-LEVO-METILENLISINA)		1		1
582	LINACLOTIDE	1			1
583	LINAGLIPTIN	1			1
584	LINCOMICINA		1		1
585	LISATO BATTERICO POLIVALENTE	1			1
586	LIXISENATIDE	1			1

Posizione	Farmaco	Non grave	Grave	Non disponibile	Totale
587	LOMEFLOXACINA	1			1
588	LORATADINA	1			1
589	LOSARTAN		1		1
590	LUTROPINA ALFA	1			1
591	MACITENTAN	1			1
592	MACROGOL 4000	1			1
593	MAGALDRATO	1			1
594	MAGNESIO IDROSSIDO/ALGELDRATO		1		1
595	MAGNESIO IDROSSIDO/ALGELDRATO/DIMETICONE		1		1
596	MEBENDAZOLO	1			1
597	MEDROSSIPROGESTERONE	1			1
598	MEFLOCHINA		1		1
599	MELFALAN		1		1
600	MENTOLO/CANFORA/EUCALIPTOLO/TREMENTINA ESSENZA	1			1
601	MEPOLIZUMAB	1			1
602	MEROPENEM		1		1
603	METADOXINA		1		1
604	METAMIZOLO		1		1
605	METFORMINA/GLIBENCLAMIDE	1			1
606	METILERGOMETRINA	1			1
607	METILPREDNISOLONE/LIDOCAINA	1			1
608	METOLAZONE		1		1
609	MEXILETINA	1			1
610	MINOXIDIL	1			1
611	MIRABEGRON	1			1
612	MISOPROSTOLO		1		1
613	MITOMICINA		1		1
614	MORNIFLUMATO	1			1
615	NADROPARINA	1			1
616	NAFAZOLINA	1			1
617	NALOXONE		1		1
618	NIAPRAZINA		1		1
619	NISTATINA		1		1
620	OCTREOTIDE	1			1
621	OFLOXACINA	1			1
622	OLAFLUR/DECTAFLUR/SODIO FLUORURO			1	1
623	OLMESARTAN MEDOXOMIL/IDROCLOROTIAZIDE		1		1
624	OSIMERTINIB	1			1
625	OSPEMIFENE	1			1
626	OSSIGENO	1			1
627	OXATOMIDE		1		1
628	OXAZEPAM		1		1

Posizione	Farmaco	Non grave	Grave	Non disponibile	Totale
629	OXERUTINA		1		1
630	OXIBUTININA		1		1
631	OXIMETAZOLINA	1			1
632	PALIVIZUMAB		1		1
633	PARACETAMOLO/CLORFENAMINA MALEATO		1		1
634	PARACETAMOLO/CLORFENAMINA MALEATO/SODIO ASCORBATO		1		1
635	PASIREOTIDE	1			1
636	PELARGONIUM SIDOIDES ESTRATTO	1			1
637	PERICIAZINA		1		1
638	PERINDOPRIL/INDAPAMIDE		1		1
639	PERTUZUMAB	1			1
640	PIRAZINAMIDE		1		1
641	PODOFILLOTOSSINA	1			1
642	POLLINE GRAMINACEE (PHLEUM PRATENSE)	1			1
643	POLLINE GRAMINACEE PHLEUM PRATENSE/DACTYLIS GLOMERATA/ANTHOXANTHUM ODORATUM/LOLIUM PERENNE/POA PRATENSIS	1			1
644	PRASUGREL	1			1
645	PROMELASI		1		1
646	PROPOFOL		1		1
647	PSEUDOEFEDRINA/TRIPROLDINA		1		1
648	RABEPRAZOLO		1		1
649	RASAGILINA	1			1
650	RIFAMPICINA/ISONIAZIDE		1		1
651	ROCURONIO		1		1
652	ROTIGOTINA	1			1
653	RUXOLITINIB	1			1
654	SACUBITRIL/VALSARTAN		1		1
655	SALBUTAMOLO/IPRATROPIO BROMURO	1			1
656	SEVELAMER		1		1
657	SILDENAFIL		1		1
658	SIMEPREVIR		1		1
659	SITAGLIPTIN/METFORMINA	1			1
660	SOBREROLO/PARACETAMOLO		1		1
661	SOFOSBUVIR/VELPATASVIR	1			1
662	SOTALOLO		1		1
663	SPIRONOLATTONE	1			1
664	SUFENTANIL	1			1
665	SULFASALAZINA		1		1
666	TACROLIMUS	1			1
667	TELMISARTAN	1			1
668	TERIZIDONE	1			1
669	TETRIZOLINA	1			1

Posizione	Farmaco	Non grave	Grave	Non disponibile	Totale
670	TIAPRIDE		1		1
671	TIGECICLINA		1		1
672	TIMOLOLO	1			1
673	TIMOLOLO/BIMATOPROST	1			1
674	TIOTROPIO		1		1
675	TIZANIDINA		1		1
676	TOBRAMICINA	1			1
677	TORASEMIDE	1			1
678	TOSILCLORAMIDE	1			1
679	TRIMEBUTINA		1		1
680	TRIMEBUTINA/MEDAZEPAM	1			1
681	TRIMIPRAMINA		1		1
682	VARENICLINA	1			1
683	VILDAGLIPTIN	1			1
684	VILDAGLIPTIN/METFORMINA	1			1

