



Rapporto sulle attività di Farmacovigilanza della Regione Emilia-Romagna nel 2015

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



Novembre 2016



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Unità di Farmacologia



Regione Emilia-Romagna

Direzione Generale Cura della Persona, salute e
welfare

Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV), componenti

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

Sapigni Ester

Marchi Andrea

Marzi Laura

Melis Mauro

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

Pascucci Maria Grazia

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

Donati Monia

Gasperoni Lorenzo

Monaco Luca

Motola Domenico

Vaccheri Alberto

Responsabili di Farmacovigilanza delle Aziende sanitarie

Baraghini Manuela, AUSL Romagna - Cesena

Carletti Rossella, AUSL e AOSP Ferrara

Fadda Antonella, AUSL Imola

Fares Lidia, AOSP Reggio Emilia

Iori Elisa, AUSL Reggio Emilia

Luppi Massimiliano, IOR IRCCS

Magnani Mirna, AUSL Bologna

Mancini Mauro, AOSP Modena

Negri Giovanna, AUSL Parma

Palazzi Matilde, AUSL Romagna - RA

Plescica Alba, AUSL Romagna - RN

Puggioli Cristina, AOSP Bologna

Radici Simonetta, AUSL Piacenza

Ravaglia Gianfranco, AUSL Romagna - FO

Silimbani Paolo, IRST IRCCS

Viani Nilla, AUSL Modena

Zuccheri Anna, AOSP Parma

CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA

VIALE A. MORO, 21 - 40127 BOLOGNA - TEL. 051-527.7248/7290/7300 - FAX 051- 5277061

E-mail: farmacovigilanza@regione.emilia-romagna.it

Ulteriori contatti:

laura.marzi@regione.emilia-romagna.it

mauro.melis@regione.emilia-romagna.it

andrea.marchi@regione.emilia-romagna.it

ester.sapigni@regione.emilia-romagna.it

Indice dei contenuti

Introduzione	Pag. 5
Analisi delle segnalazioni	Pag. 8
Segnalazioni per sesso e fascia d'età	Pag. 13
Fonte della segnalazione	Pag. 14
Distribuzione delle segnalazioni per gravità ed esito della reazione avversa	Pag. 18
Segnalazioni ad esito fatale	Pag. 20
Attribuzione del nesso di causalità	Pag. 22
Segnalazioni da vaccini	Pag. 23
Segnalazioni da farmaci	Pag. 24
ADR in base alla classificazione sistemica organica MedDRA	Pag. 26
Distribuzione dei farmaci sospetti secondo il primo livello della classificazione ATC	Pag. 27
Segnalazioni da errore terapeutico	Pag. 28
Analisi dei segnali da farmaci e vaccini	Pag. 30
Conclusioni	Pag. 33
Link utili	Pag. 34
Appendice 1 - Dettaglio delle segnalazioni ad esito fatale	II-VIII
Appendice 2 - Vaccini maggiormente segnalati	IX
Appendice 3 - Farmaci sospetti maggiormente segnalati	X-XI
Appendice 4 - Dettaglio delle ADR gravi e inattese da farmaci sospetti maggiormente segnalati	XII-XIII
Appendice 5 - Dettaglio delle ADR gravi da farmaci antivirali per l'epatite C	XIV-XVII

Indice delle tabelle

Tabella 1. Segnalazioni per Regione: confronto 2015 vs. 2014	Pag. 6
Tabella 2. Progetti anni 2012-2014	Pag. 12
Tabella 3. Tipologia di segnalazioni per Azienda Sanitaria, confronto 2015 vs. 2014	Pag. 13
Tabella 4. Fonte della segnalazione: confronto 2015 vs. 2014	Pag. 16
Tabella 5. Relazione segnalazioni/abitanti/medici	Pag. 18
Tabella 6. Segnalazioni gravi e ad esito fatale	Pag. 22

Indice delle figure

Figura 1. Andamento delle segnalazioni dal 2001 al 2015	Pag. 9
Figura 2. Andamento delle segnalazioni per farmaci e vaccini nel periodo 2001-2015	Pag. 10
Figura 3. Segnalazioni per Azienda Sanitaria: 2015 vs. 2014	Pag. 11
Figura 4. Tasso di segnalazione per Area Vasta: 2015 vs 2014	Pag. 14
Figura 5. Segnalazioni per sesso e fascia d'età	Pag. 15
Figura 6. Esito delle ADR	Pag. 19
Figura 7. Distribuzione delle segnalazioni gravi da farmaco per le quali è stato attribuito il nesso di causalità – confronto 2015-2014	Pag. 22
Figura 8. ADR gravi e non gravi suddivise per SOC	Pag. 26
Figura 9. Farmaci sospetti raggruppati per ATC di I livello e gravità delle ADR	Pag. 27

Introduzione

Il sistema di segnalazione spontanea consente a tutti gli operatori sanitari e ai cittadini di segnalare le sospette reazioni avverse da farmaci e vaccini al referente di farmacovigilanza dell'Azienda sanitaria di competenza o direttamente utilizzando il portale web VigiFarmaco realizzato per la segnalazione on-line

(www.vigifarmaco.it)

Andamento regionale della segnalazione spontanea

Dal confronto relativo al numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci e vaccini inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dai Responsabili dell'Emilia-Romagna si osserva, nel 2015 rispetto all'anno precedente, un calo complessivo del 16% (2.655 schede rispetto alle 3.144 del 2014). Come mostrato nella [Tabella 1](#), tale risultato va letto principalmente alla luce della conclusione dei progetti di farmacovigilanza attiva ai quali l'Emilia-Romagna ha partecipato, insieme ad altre Regioni (vedi pagine seguenti). Molti di questi interventi sono stati condotti in ambito ospedaliero e ciò spiega il persistere di un elevato numero di segnalazioni provenienti da questa fonte (medici e farmacisti). Per la prima volta si assiste ad un forte aumento della segnalazione da parte dei cittadini e, al contrario, si registra un calo delle schede inviate dai medici di medicina generale, contrariamente a quanto rilevato nel 2014.

Nel 2015 il tasso di segnalazione regionale è pari a 60 segnalazioni per 100.000 abitanti in Emilia-Romagna, contro le 88 relative al dato nazionale. Nello stesso periodo, a livello regionale aumentano le segnalazioni di reazioni avverse gravi (37% rispetto al 34% del 2014), mentre il dato nazionale rimane costante, pari al 35%.

Andamento nazionale della segnalazione spontanea

Il calo delle segnalazioni registrato nel 2015 nella nostra Regione si inserisce in un contesto nazionale in cui, rispetto all'anno precedente, il numero delle schede è diminuito complessivamente del 3%. Analizzando la situazione nelle diverse regioni italiane ([Tabella 1](#)), appare evidente che al calo nazionale abbia contribuito principalmente la situazione della Lombardia, che ha ridotto (per la prima volta) le segnalazioni di un quarto rispetto all'anno precedente. Come già sottolineato, tale risultato è influenzato in modo determinante dalla conclusione di progetti di farmacovigilanza attiva effettuati in Lombardia e in altre regioni italiane, tra cui anche l'Emilia-Romagna. Lombardia, Toscana e Veneto si confermano comunque tra i primi posti, sia come numero di segnalazioni sia come tasso, che varia tra le 122 e le 177 segnalazioni per 100.000 abitanti. Il sensibile aumento del numero delle segnalazioni registrato nel 2015 in alcune realtà italiane è da attribuire all'istituzione e accreditamento

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.

Tabella 1. Segnalazioni per Regione: confronto 2015 vs. 2014

Regione	Segnalazioni (% FV attiva) 2014	% gravi 2014	Segnalazioni (% FV attiva) 2015	% gravi 2015	Diff% Segnalazioni (Diff% FV attiva) 2015-2014	Segnalazioni x 100.000/ab 2015
Lombardia	16199 (57)	42	12230 (48)	48	-25 (-37)	122
Veneto	6771 (38)	18	8703 (54)	17	29 (80)	177
Toscana	5090 (53)	35	6124 (50)	38	20 (13)	163
Campania	4827 (6)	30	5127 (5)	23	6 (-10)	87
Piemonte	3452 (28)	28	3513 (32)	32	2 (17)	79
Emilia Romagna	3144 (41)	34	2655(30)	37	-16 (-39)	60
Sicilia	3933 (44)	30	2559 (34)	33	-35 (-50)	50
Lazio	1878 (9)	29	1954 (12)	29	4 (47)	33
Calabria	1123 (4)	17	871 (1)	13	-22 (-90)	44
Puglia	750 (6)	44	849 (8)	32	13 (57)	21
Friuli Venezia Giulia	751 (27)	30	821 (20)	36	9 (-20)	67
Liguria	937 (59)	12	641 (14)	25	-32 (-83)	40
Marche	522 (2)	27	489 (3)	29	-6 (67)	32
Sardegna	448 (14)	35	442 (10)	38	-1 (-27)	27
P.A. Bolzano	111 (4)	27	231 (1)	23	108 (-60)	45
Abruzzo	171 (1)	29	220 (10)	37	29 (1050)	17
Basilicata	201 (1)	15	187 (0)	11	-7 (-100)	32
Umbria	172 (2)	53	166 (1)	48	-3 (-75)	19
P.A. Trento	570 (76)	5	134 (1)	30	-76 (-100)	25
Molise	109 (0)	20	96 (0)	11	-12 (0)	31
Valle d'Aosta	18 (0)	33	26 (15)	15	44 (100)	20
Non indicata	4064 (1)	75	5438 (6)	56	34 (305)	/
Totale	55.241	35	53.476	35	-3	88

da parte dell'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA) di nuovi Centri di Farmacovigilanza e/o all'avvio di progetti di farmacovigilanza attiva anche di natura locale.

Collaborazione con l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA)

Nel corso del 2015, i componenti del CRFV dell'Emilia-Romagna hanno

partecipato alle attività del Gruppo di Lavoro (GdL) istituito presso l'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 RNF. Nello specifico, l'Emilia-Romagna ha identificato due potenziali segnali:

- l'associazione tra ibuprofene e

ipotermia nei bambini

- corticosteroidi e pancreatite

per i quali si rinvia alla sezione "Analisi dei segnali da farmaci e vaccini".

Secondo le nuove procedure europee gli approfondimenti scientifici di tali proposte seguono un percorso obbligato che prevede la condivisione tra l'AIFA e il "Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza" (PRAC), istituito presso l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), anche al fine di 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 www.farmacovigilanza.eu, che coinvolge rappresentanti dei Centri regionali di farmacovigilanza di Veneto, Lombardia ed Emilia-Romagna. 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). Nell'ambito delle attività correlate a FOCUS farmacovigilanza, l'Emilia-Romagna ha reso disponibili gratuitamente agli operatori sanitari del Servizio Sanitario Regionale alcuni corsi di Formazione A Distanza in FarmacoVigilanza (FaViFAD), accessibili on-line sulla piattaforma SAEPE (www.saepe.it):

- *L'ABC della farmacovigilanza* che delinea le basi, il significato e gli scopi dell'intero sistema di sorveglianza alle reazioni avverse a farmaco;
- *Vigifarmaco, la nuova piattaforma per la segnalazione online*, centrato sul nuovo sistema online di segnalazione e altri ancora. Particolarmente interessante ed efficiente è la metodologia di tali corsi, tutti centrati sul modello descrittivo di casi clinici.
- *Farmaci e bambini*, per conoscere i motivi delle più frequenti reazioni avverse da farmaco, le diversità farmacodinamiche e farmacocinetiche tra bambini e adulti e sapere come prevenirle;
- *Farmaci e anziano: un equilibrio difficile*, per lo studio delle reazioni avverse da farmaco nell'anziano, per riconoscere le situazioni in cui è appropriato o inappropriato la

prescrizione di un dato farmaco.

Nel corso del 2015, alcuni membri del CRFV dell'Emilia-Romagna hanno contribuito attivamente alle edizioni di gennaio-febbraio 2015 ([*Il caso dabigatran: l'importanza della trasparenza*](#)), settembre-ottobre 2015 ([*I rischi dei nuovi farmaci orali per la terapia della sclerosi multipla*](#)).

I dati delle segnalazioni

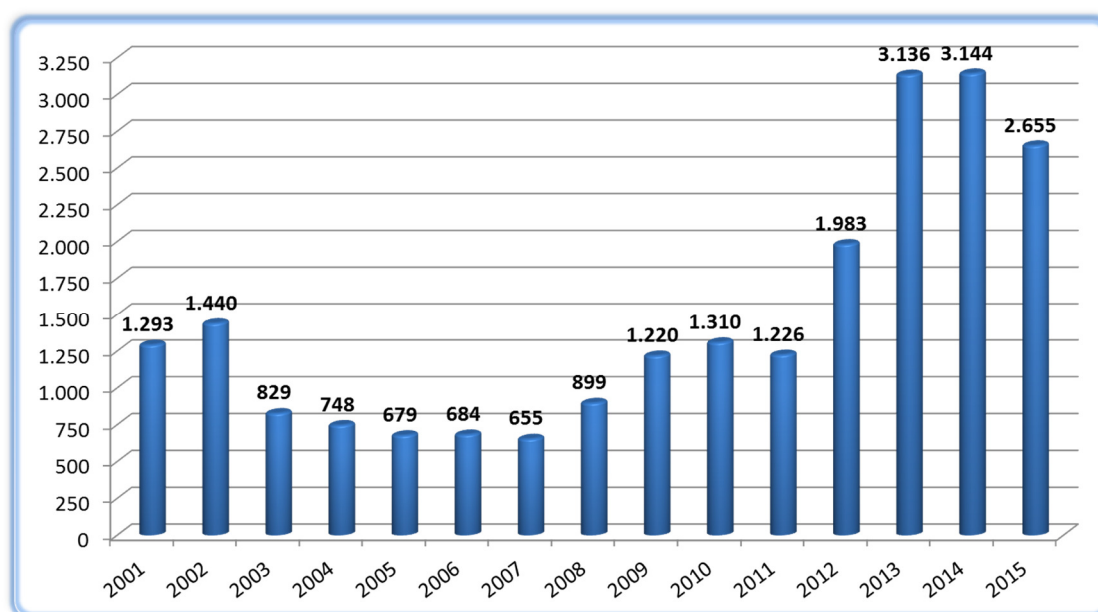
Nella [Figura 1](#) è riportato l'andamento del numero di segnalazioni nella nostra Regione dal 2001 ad 2015*, da cui emerge chiaramente il calo registrato nel 2015 rispetto al 2014, in controtendenza rispetto ai 3 anni precedenti.

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 2015 sono state 2.655, rispetto alle 3.144 del 2014, con una percentuale di segnalazioni gravi del 37% (n=974). Come riportato nella [Tabella 3](#), il numero delle schede relative a "segnalazione stimolata" ha registrato un calo del 39% rispetto al 2014, mentre la situazione delle schede inserite come "segnalazione spontanea" è rimasta pressoché costante (+1%).

Primi dati 2016.

L'analisi dei dati dei primi 6 mesi del 2016, benché preliminare, rileva una ripresa rispetto allo stesso periodo del 2015 (+11%). Scorporando il dato complessivo del primo semestre 2015 e 2016, si osserva che le segnalazioni provenienti dai progetti di farmacovigilanza attiva sono diminuite del 21% mentre quelle pervenute attraverso segnalazione spontanea sono aumentate del 26%.

Figura 1. Andamento delle segnalazioni dal 2001 al 2015



*Dato rilevato dall'ultimo accesso a VigiSegn effettuato il 30 giugno 2016

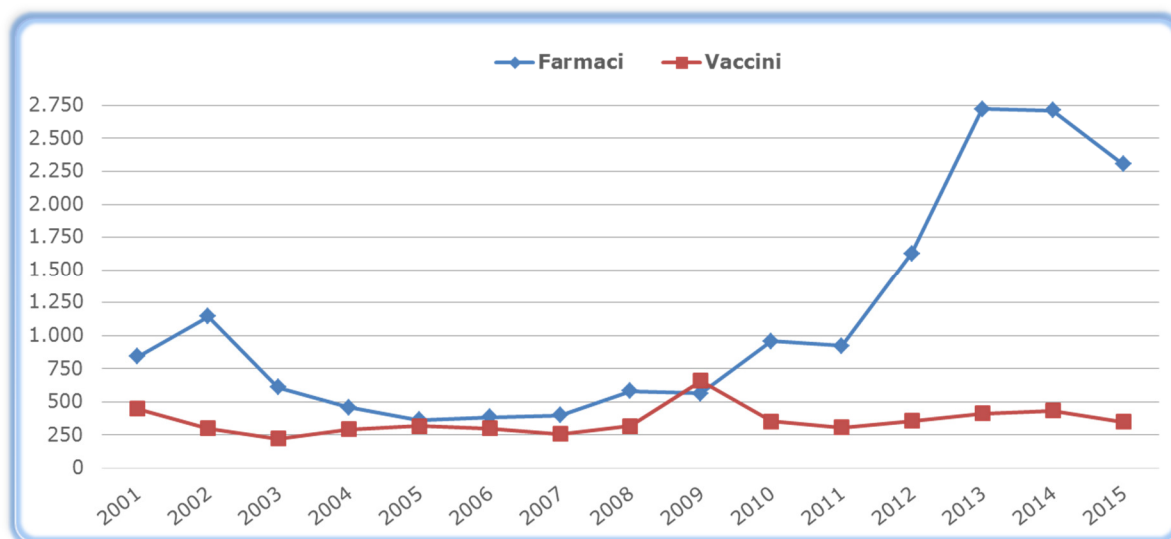
Segnalazioni da farmaci e vaccini

Nella [Figura 2](#) è rappresentato l'andamento del numero di segnalazioni da farmaci e vaccini nel periodo 2001-2015; appare evidente come per entrambe le categorie di prodotti ci sia stata, nell'ultimo biennio, una diminuzione nel tempo, maggiore per i vaccini (-19%) rispetto ai farmaci (-15%).

Negli anni il numero di segnalazioni a vaccino, dopo il picco registrato nel 2009,

a seguito della estesa campagna di immunizzazione intrapresa per contrastare la pandemia (H1N1) in corso, ha subito un brusco calo per poi lentamente risalire come valore assoluto dal 2011 al 2014 e nuovamente calare nel 2015.

Figura 2. Andamento delle segnalazioni per farmaci e vaccini nel periodo 2001-2015



Segnalazioni per Azienda sanitaria.

La Figura 3 mostra il contributo alla segnalazione delle singole Aziende per il biennio 2014-15, e come queste siano diminuite nel corso del 2015 in Emilia-Romagna.

Tale diminuzione è correlabile all'interruzione nel corso del 2014 (progettualità 2012-2014) di diversi progetti di Farmacovigilanza attiva finanziati da AIFA. Tra questi progetti, di particolare interesse 5 progetti multicentrici (vedi Tab. 2) che hanno interessato trasversalmente tutte le Aziende sanitarie regionali stimolando la segnalazione attiva sia in ambito

territoriale (progetti sull'appropriatezza prescrittiva nelle RSA e sulle interazioni clinicamente rilevanti nei pazienti anziani politrattati) sia ospedaliero (progetti nei reparti onco-ematologici, pediatrici e di monitoraggio sugli accessi ai Pronto Soccorso). A tal proposito, è utile segnalare che altri progetti multicentrici nei medesimi ambiti, sono stati recentemente finanziati da AIFA - progettualità 2016-2017 - con probabili ricadute positive sui tassi di segnalazione futuri.

Figura 3. Segnalazioni per Azienda Sanitaria: 2015 vs. 2014

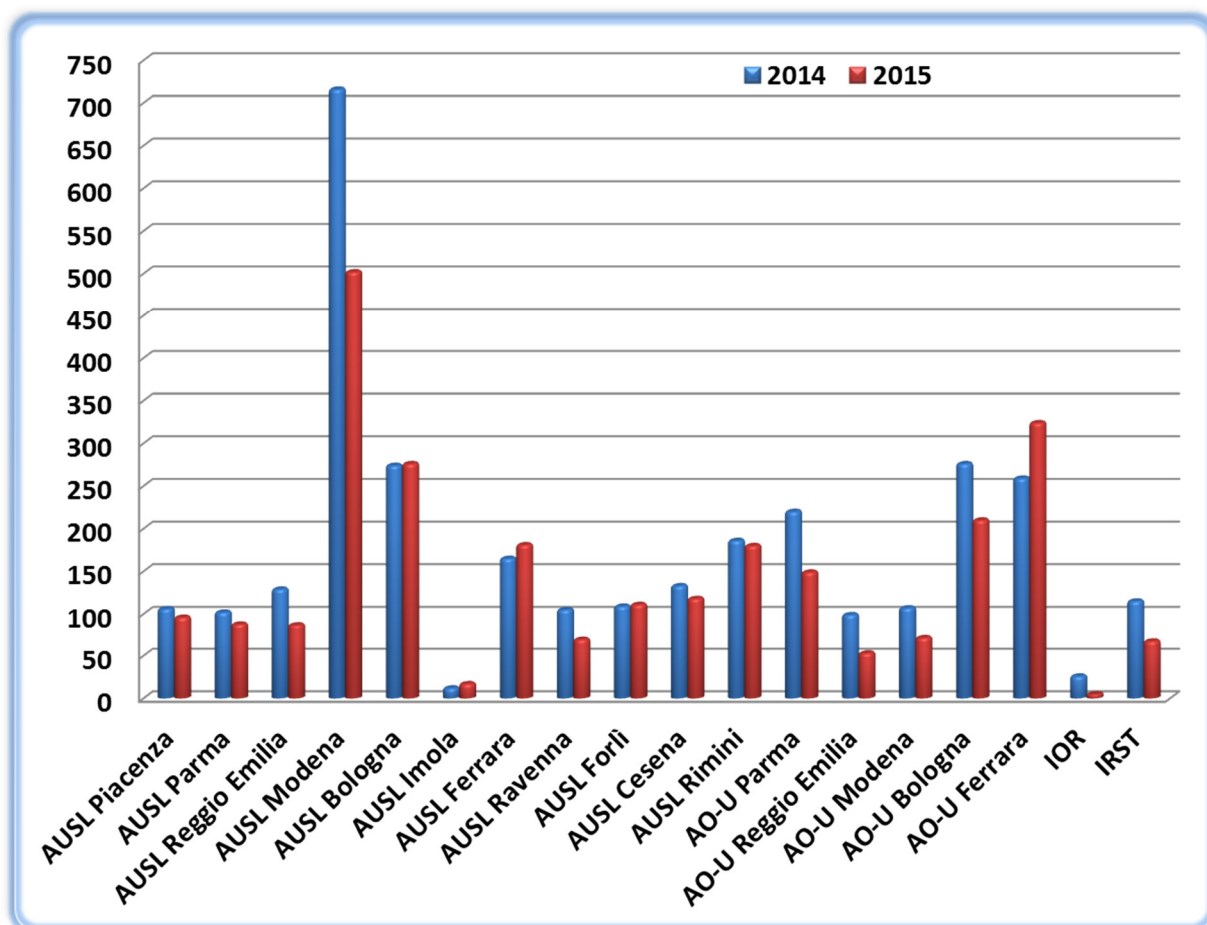


Tabella 2. Progetti FarmacoVigilanza attiva anni 2012-2014

Titolo Progetto	Descrizione	Aziende sanitarie coinvolte
Uso appropriato e sicuro dei medicinali nei pazienti anziani ospiti nelle residenze sanitarie assistite e nelle case protette, con particolare riferimento ai farmaci delle categorie ATC C e N	Il progetto ha previsto il miglioramento della conoscenza della prescrizione sul singolo paziente, delle interazioni tra farmaci clinicamente rilevanti tramite la ricognizione sistematica delle terapie sui pazienti istituzionalizzati, nonché della frequenza delle reazioni avverse sulla popolazione anziana istituzionalizzata	AUSL MO, AUSL BO, AUSL PR, AUSL RE, AUSL Imola, AUSL Cesena
Interazioni clinicamente rilevanti nel paziente anziano pluritrattato, a livello territoriale	Il progetto ha previsto di individuare le potenziali interazioni clinicamente più rilevanti correlate alle politerapie in due momenti temporali differenti (fasi pre- e post-intervento). Obiettivo principale è stato, attraverso il coinvolgimento diretto dei MMG, ridurre, laddove possibile, le poliprescrizioni non necessarie o estremamente pericolose per la salute dei pazienti anziani	AUSL PC, AUSL PR, AUSL RE, AUSL MO, AUSL BO, AUSL FE, AUSL Forlì
Farmaci in area pediatrica: raccomandazioni per un uso più sicuro e sensibilizzazione alle segnalazioni di ADR	Il progetto ha valutato la numerosità dei farmaci utilizzati off-label nelle strutture ospedaliere pediatriche della Regione Emilia Romagna, valutando le possibili alternative terapeutiche con prodotti registrati anche per l'età pediatrica e dove non presenti, suggerire l'uso di farmaci con evidenze di letteratura consolidate tali da rendere sicuro il loro impiego. L'obiettivo finale è stato predisporre una lista ragionata e commentata di farmaci utilizzati nell'area pediatrica (documento disponibile on-line al seguente link: Farmaci e bambini, il Prontuario pediatrico dell'Emilia-Romagna)	AUSL FE, AUSL RA, AO-U MO, AO-U BO, AO-U FE, IOR
Sviluppo di una Rete Regionale integrata di Farmacovigilanza finalizzata a migliorare la sicurezza del paziente oncologico	Il progetto ha ampliato la sensibilità in tema di farmacovigilanza dei clinici oncologi con un'osservazione continua dei trattamenti oncologici per la segnalazione sistematica delle sospette reazioni avverse	AO-U PR, AO RE, AO-U MO, AO-U BO, AO-U FE, I.R.S.T., AUSL RA, AUSL Rimini
Monitoraggio epidemiologico di reazioni ed eventi avversi da farmaci in Pronto Soccorso - MEREAFaPS	Il progetto ha inteso intercettare tutte le reazioni/eventi avversi correlabili all'uso di farmaci che avessero comportato l'accesso al pronto soccorso, attraverso la sensibilizzazione e il coinvolgimento dei medici di PS	AUSL PC, AUSL MO, AUSL BO, AUSL Forlì, AO-U PR, AO RE, AO-U BO, AO-U FE

La **Tabella 3** mostra il dettaglio delle variazioni avvenute nelle diverse strutture sanitarie in Emilia-Romagna, in ordine decrescente per numero Totale di segnalazioni raccolte nel 2015, con una distinzione tra segnalazioni provenienti da segnalazione "stimolata" (progetti di farmacovigilanza attiva/registro/studi osservazionali/uso speciale) e segnalazione spontanea.

Rispetto al 2014, l'AOSP di Ferrara rappresenta l'unica realtà in cui si è registrato un incremento del numero di schede attribuibili, sia nella segnalazione spontanea sia nella sorveglianza attiva.

Tabella 3. Tipologia di segnalazioni per Azienda Sanitaria, confronto 2015 vs. 2014

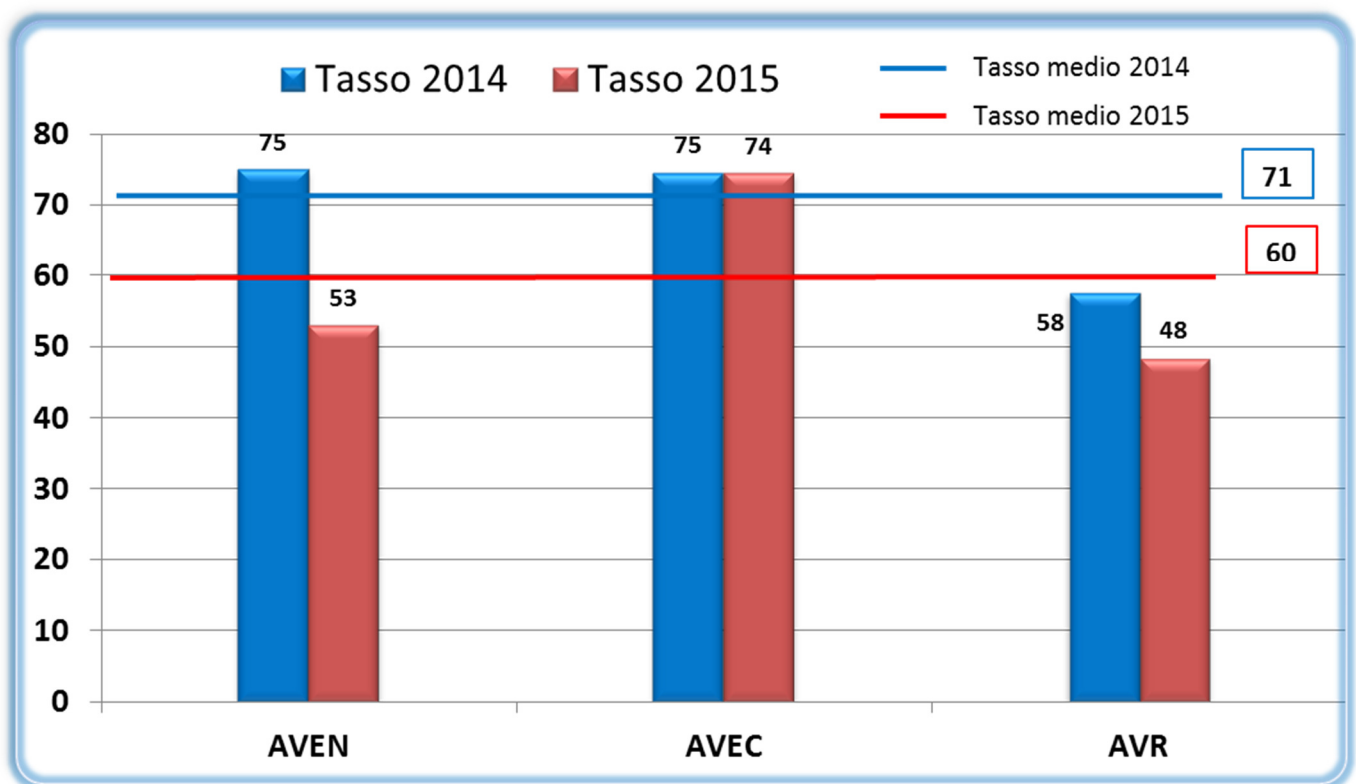
Azienda sanitaria	Totale segnalazioni			Segnalazione "stimolata"			Segnalazione spontanea		
	2014	2015	Var% 2015-2014	2014	2015	Var% 2015-2014	2014	2015	Var% 2015-2014
AUSL Modena	716	502	-30	396	309	-22	320	193	-40
AUSL Romagna	533	478	-10	104	32	-69	429	446	4
Ravenna	105	69	-34	1	1	0	104	68	-35
Forlì	109	111	2	30	29	-3	79	82	4
Cesena	133	118	-11	46	1	-98	87	117	34
Rimini	186	180	-3	27	1	-96	159	179	13
AUSL Bologna	274	276	1	45	3	-93	229	273	19
AUSL Ferrara	165	181	10	36	6	-83	129	175	36
AUSL Piacenza	106	96	-9	19	1	-95	87	95	9
AUSL Parma	102	88	-14	0	10	100	102	78	-24
AUSL Reggio Emilia	129	87	-33	0	0	/	129	87	-33
AUSL Imola	12	17	42	0	0	/	12	17	42
AO-U Ferrara	259	324	25	168	189	13	91	135	48
AO-U Bologna	276	210	-24	177	88	-50	99	122	23
AO-U Parma	220	149	-32	175	65	-63	45	84	87
AO-U Modena	107	71	-34	25	13	-48	82	58	-29
IRST	115	67	-42	96	41	-57	19	26	37
AO Reggio Emilia	99	53	-46	52	20	-62	47	33	-30
IOR	26	5	-81	6	0	-100	20	5	-75
Totale*	3144	2655	-16	1301	790	-39	1843	1865	1

Le AUSL, e successivamente le AO, sono elencate in ordine decrescente in base al numero Totali di segnalazioni del 2015.
*Include le schede attribuite al CRFV.

Se consideriamo il numero di segnalazioni raggruppando le singole Aziende della regione per Area Vasta (AV) di appartenenza e teniamo conto della popolazione residente in ciascuna area, notiamo come la diminuzione del tasso di segnalazione complessivo del 2015 in Emilia Romagna (60 vs 71 del 2014) sia da imputare principalmente ad

un calo nell'AV Emilia Nord (AVEN) (da 75 nel 2014 a 53 nel 2015) e, in misura minore, nell'AV Romagna (AVR) (da 56 a 48). Nello stesso periodo, il tasso di segnalazione dell'AV Centro (AVEC) è rimasto costante (circa 75).

Figura 4. Tasso di segnalazione (N. segnalazioni x 100.000 ab/anno) per Area Vasta: 2015 vs 2014

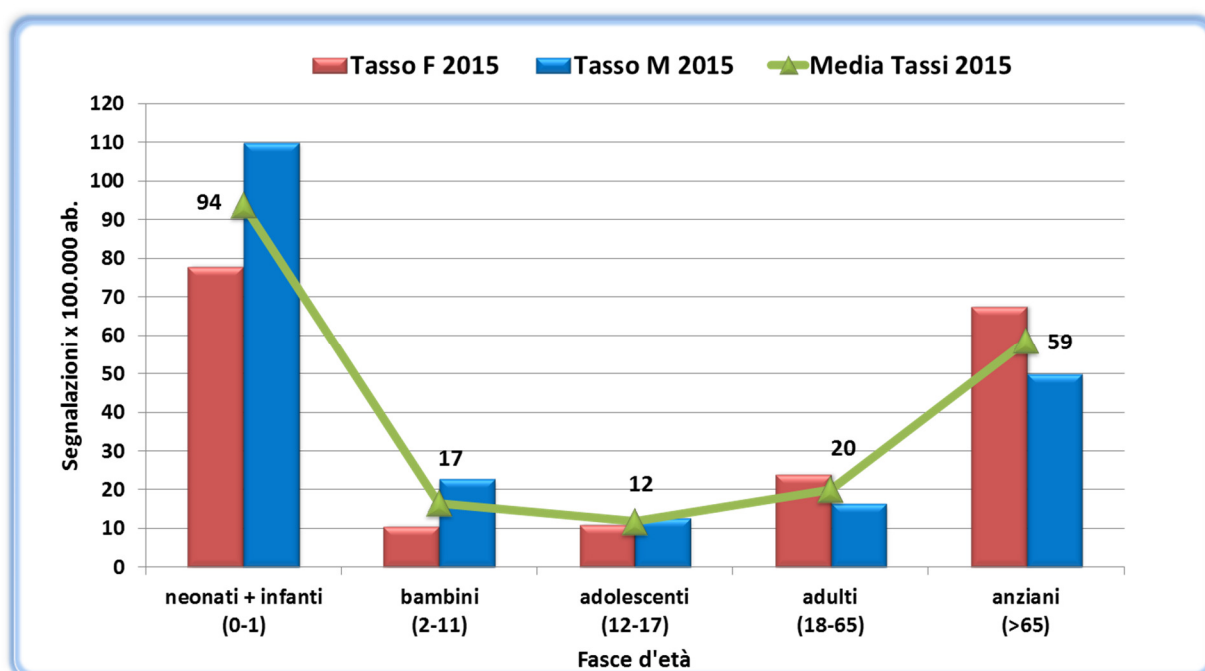


Segnalazioni per sesso e fascia di età

Nella [Figura 5](#) è riportato il numero di segnalazioni registrate nel 2015 in Emilia-Romagna, tassato per la popolazione residente e suddiviso in base al sesso e alla fascia d'età dei soggetti. Come osservato negli anni precedenti, anche nel 2015 il maggior numero di segnalazioni si registra nei 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. 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 comorbilità. Il dato raccolto assume ancor più rilevanza se si considera che si tratta di una

popolazione 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. Per quanto riguarda la distribuzione delle segnalazioni per sesso si osserva un maggior numero di segnalazioni riguardante la popolazione femminile nelle fasce d'età degli adulti e anziani. Questo dato è in accordo con la 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 2015 i medici ospedalieri della Regione hanno dato il contributo maggiore alla segnalazione spontanea, con il 58% di segnalazioni effettuate sul totale (Tabella 4). Nello stesso periodo, si è registrato un calo delle segnalazioni da parte dei medici di medicina generale (-38%) contrariamente all'anno precedente, durante il quale, tuttavia, l'aumento del loro contributo era stato registrato principalmente per segnalazioni di reazioni avverse associate a principi attivi di medicinali equivalenti (in particolare anastrozolo, letrozolo, clopidogrel, sumatriptan). Rispetto al 2014, continua a diminuire in maniera significativa il numero delle segnalazioni provenienti dagli infermieri (-46%) mentre aumenta il contributo dai farmacisti, quasi esclusivamente ospedalieri (+23%), nonostante la

percentuale di schede proveniente da questa fonte rimanga ancora molto bassa (3,9% sul totale del 2015).

In forte aumento il numero delle segnalazioni da pazienti, che hanno riportato la comparsa di reazioni avverse associate a farmaci (90%) e a vaccini (10%). Le segnalazioni da cittadino sono distribuite in modo omogeneo sul territorio regionale, non riguardano particolari categorie di farmaci (i medicinali maggiormente segnalati sono teriparatide e interferone-beta) e nella maggior parte dei casi (59%) sono state trasmesse dai pazienti direttamente all'Azienda farmaceutica.

Tabella 4. Fonte della segnalazione: confronto 2015 vs. 2014

Segnalatore	Segnalazioni 2014 (% sul totale)	Segnalazioni 2015 (% sul totale)	Var% 2015- 2014
Med. Ospedaliero	1.836 (58,4)	1.540 (58)	-16
Letteratura*- Altro [‡]	277 (8,8)	302 (11,4)	9
Med. Medic. Generale	425 (13,5)	265 (10)	-38
Specialista	317 (10,1)	263 (9,9)	-17
Farmacista	84 (2,7)	103 (3,9)	23
Paziente	19 (0,6)	92 (3,5)	384
Infermiere	63 (2)	34 (1,3)	-46
Azienda farmaceutica	94 (3)	29 (1,1)	-69
Pediatra libera scelta	21 (0,7)	23 (0,9)	10
Non specificato	8 (0,3)	4 (0,2)	-50
TOTALE	3.144	2.655	-16

*Segnalazioni derivanti da casi pubblicati nella letteratura scientifica (case report, articoli, ecc...).

[‡]Include le segnalazioni provenienti da dentisti, professionisti del centro antiveleni e delle forze armate.

I tassi di segnalazione di ADR, rispetto al numero di abitanti e al numero di medici (Tabella 5), sono i seguenti:

- 60 ADR/100.000 abitanti (4.457.115 ab.*)
- 20 ADR/100 medici

Tra le Aziende USL, quelle che hanno fatto registrare un numero di segnalazioni per 100 medici più elevato, troviamo Modena (n=33), Ferrara (n=26) e la Romagna (n=15). A livello ospedaliero, invece, fatta eccezione per l'IRST di Meldola (67 segnalazioni per 68 medici), l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, con 67 segnalazioni/100 medici, si discosta in maniera rilevante dalle altre realtà ospedaliere che seguono, tra cui l'Azienda di Bologna (25 segnalazioni/100 medici) e quella di Parma (24 segnalazioni/100

medici). Altro parametro importante per valutare la qualità di un sistema di farmacovigilanza è il numero di medici con almeno una segnalazione: il dato regionale per il 2015 si attesta al 8%, in lieve calo rispetto ai precedenti anni (9% nel 2014) e di poco inferiore al 10%, valore di riferimento per un efficiente sistema di farmacovigilanza. I valori standard di tasso di segnalazione (≥ 30 segnalazioni/100.000 abitanti) e di percentuale di gravità delle ADR ($\geq 30\%$ segnalazioni), con 60 segnalazioni ogni 100.000 e con il 37% di ADR gravi, sono stati superati.

Tabella 5. Relazione segnalazioni/abitanti/medici

Azienda sanitaria	Segnalazioni	Abitanti x AUSL*	Segnalazioni x 100.000 ab.	Medici [§]	Segnalazioni x 100 medici	% Medici con almeno una segnalazione
AUSL Modena	502	703.114	71	1541	33	9%
AUSL Ferrara	181	354.673	51	706	26	9%
AUSL Romagna	478	1.126.039	42	3154	15	7%
AUSL Bologna	276	871.830	32	1955	14	8%
AUSL Parma	88	445.451	20	726	12	4%
AUSL Piacenza	96	288.620	33	799	12	6%
AUSL Reggio Emilia	87	534.086	16	936	9	4%
AUSL Imola	17	133.302	13	379	4	1%
AO-U Ferrara	324	/	/	485	67	25%
AO-U Bologna	210	/	/	850	25	8%
AO-U Parma	149	/	/	616	24	8%
AO-U Modena	71	/	/	433	16	7%
AO-U Reggio Emilia	53	/	/	500	11	5%
IOR	5	/	/	181	3	2%
IRST	67	/	/	68	99	40%
Totale	2.655[¥]	4.457.115	60	13.329	20	8%

Le AUSL, e successivamente le AO, sono elencate in ordine decrescente in base al numero di segnalazioni per 100 medici.
 *Dato Regionale aggiornato al 1° gennaio 2015 (fonte: <http://statistica.regione.emilia-romagna.it>)

Distribuzione delle segnalazioni per gravità ed esito della reazione avversa

Analogamente al 2014, più di un terzo (37%) delle segnalazioni nel 2015 è stato classificato come grave (Tabella 6), permettendo così di superare il *gold standard* dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), misura che viene associata a un sistema di farmacovigilanza efficiente e 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 da Modena e dalla Romagna, mentre percentuali inferiori si rilevano per Imola, Parma, Piacenza e Bologna.

A livello ospedaliero, percentuali elevate si ritrovano per le AOSP di Ferrara, Reggio Emilia e Parma, mentre valori più contenuti hanno riguardato Modena, l'IRST di Meldola e il policlinico di Bologna.

Si coglie l'occasione per ricordare che, in base alla normativa europea vigente, una **reazione può essere considerata grave** anche quando riporta un

evento clinicamente rilevante a prescindere dalle conseguenze.

Per facilitare questa valutazione, l'EMA ha pubblicato una lista di eventi considerati rilevanti (lista IME - [Important Medical Event](#)). La lista IME intende facilitare la classificazione delle sospette reazioni avverse da farmaci specificamente per quanto riguarda la gravità. I termini presenti nella lista IME sono riportati come *Preferred Term (PT Name)* nella terminologia MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) adottata nella RNF.

Il supporto della suddetta lista si manifesta anche nei casi in cui si riscontri una mancanza di coerenza tra quanto riportato nel campo "gravità" rispetto ai restanti campi della scheda.

Il responsabile di FV (o il CRFV, a seconda dei casi), dopo un confronto con il segnalatore, può ridefinire la scheda da "non grave" a "grave" (ma mai viceversa).

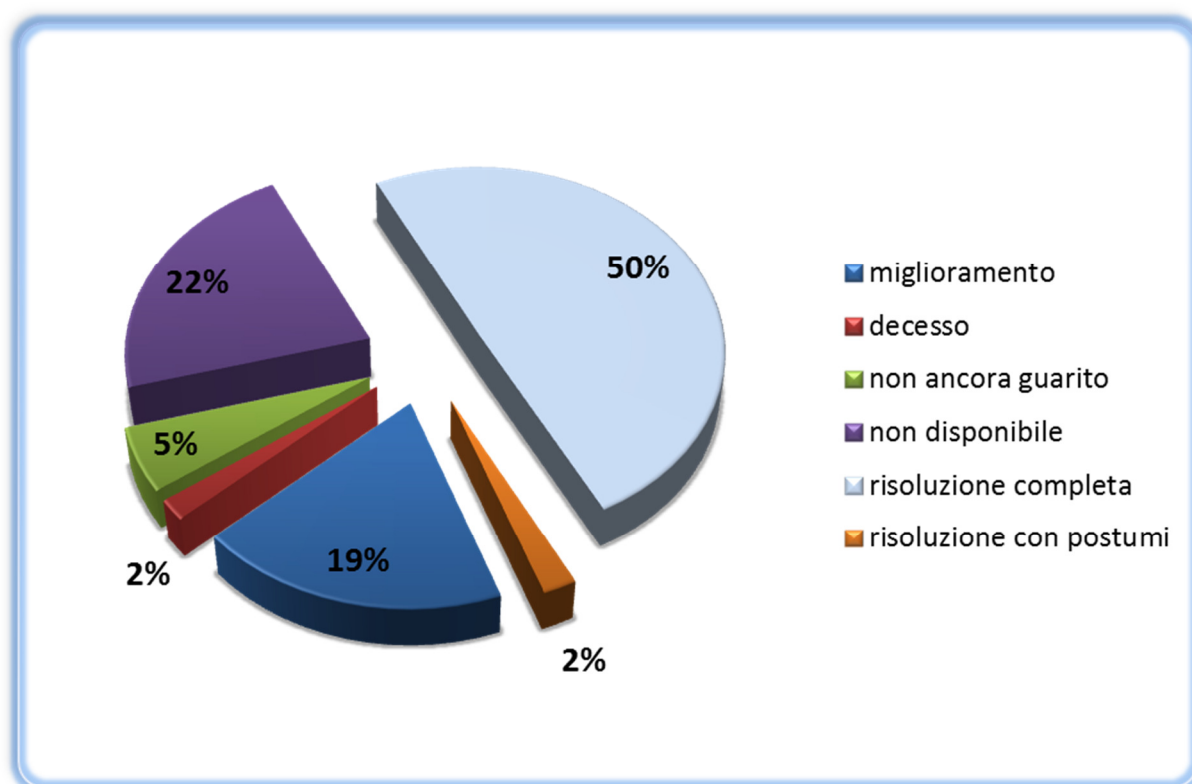
Nella metà dei casi segnalati nel 2015, la reazione avversa si è risolta completamente e nel 19% è comunque andata incontro a miglioramento (Figura 6).

Dal confronto con il 2014 emerge un lieve aumento del numero di schede per cui l'esito dell'ADR non è disponibile (pari al 17% nel 2014 e al 22% nel 2015), mentre rimane costante la percentuale del numero dei decessi (2%).

Le percentuali rilevate per gli altri tipi di

esiti sono invece confrontabili nel biennio considerato.

Figura 6. Esito delle ADR



Segnalazioni ad esito fatale

Nel 2015, sono stati segnalati 50 casi di reazioni avverse gravi che hanno avuto come esito il decesso del paziente, di cui in 2 casi l'informazione non era disponibile al momento della segnalazione ed è stata riportata successivamente nella sezione per gli aggiornamenti (follow-up).

Il 76% dei casi di decesso è pervenuto alla RNF attraverso segnalazione spontanea mentre il restante 24% è stato segnalato attraverso progetti di farmacovigilanza attiva.

I 50 casi raccolti rappresentano l'1,9% di tutte le segnalazioni e il 5,1% delle segnalazioni gravi ([Tabella 6](#)).

L'età media dei pazienti coinvolti era di 70 anni ($\pm 15,7$) e oltre la metà (28) era di sesso maschile.

Nella maggior parte dei casi i pazienti erano anziani e in politerapia, tuttavia è stato riportato un caso di decesso di un bambino di 4 anni affetto da leucemia linfoblastica acuta, associato a emorragia cerebrale, fibrinogeno ematico diminuito e lesione epatica indotta da farmaco. Il piccolo paziente era sottoposto a un politrattamento, ma il segnalatore ha ritenuto di indicare come unico sospetto il farmaco peg-aspargasi, iniziato alcuni giorni prima della comparsa delle sospette reazioni avverse. Ad oggi, per quanto concerne la RNF, non risultano disponibili ulteriori informazioni riguardo al caso sopra citato. I farmaci maggiormente associati a casi di decesso sono stati il sofosbuvir

(7 casi, di cui 1 da solo e gli altri in combinazione a rivabirina e/o simeprevir), il warfarin (7) e il nivolumab (5). In 2 casi i pazienti avevano ricevuto un vaccino antinfluenzale: una donna di 91 anni e una di 85, decedute rispettivamente per "accidente cerebrovascolare" e "arresto cardio-respiratorio". In entrambi i casi il segnalatore ha ritenuto il decesso non dovuto al farmaco.

In circa la metà dei casi di evento fatale, il segnalatore non ha riportato nulla come causa del decesso ($n=24$) oppure ha dichiarato che il decesso non era dovuto al farmaco (11) o non è stata definita la causa del decesso (3). Secondo il segnalatore, nei restanti casi (11) il farmaco può aver contribuito; esclusivamente in uno i farmaci sospetti, l'acido acetil salicilico e il warfarin, utilizzati per la profilassi antitrombotica, sono stati ritenuti responsabile dell'exitus.

Nell'[Appendice 1](#) è riportata la tabella che riassume le principali caratteristiche delle 50 segnalazioni ad esito fatale sopra descritte.

Tabella 6. Segnalazioni gravi e ad esito fatale

Azienda sanitaria	Segnalazioni	Gravi (mortalità)	% gravi
AUSL Modena	502	256 (8)	51
AUSL Romagna	478	158 (12)	33
Ravenna	69	25 (3)	36
Forlì	111	46 (1)	41
Cesena	118	27 (1)	23
Rimini	180	60 (6)	33
AUSL Bologna	276	58 (1)	21
AUSL Ferrara	181	41	23
AUSL Piacenza	96	18 (2)	19
AUSL Parma	88	12	14
AUSL Reggio Emilia	87	9 (1)	10
AUSL Imola	17	3	18
AO-U Ferrara	324	199 (8)	61
AO-U Bologna	210	73 (6)	35
AO-U Parma	149	70 (8)	47
AO-U Modena	71	15 (1)	21
IRST	67	24 (1)	36
AO-U Reggio Emilia	53	26	49
IOR	5	0	0
Totale*	2655	974 (50)	37

*Include le segnalazioni attribuite al CRFV.

Attribuzione del nesso di causalità (imputabilità)

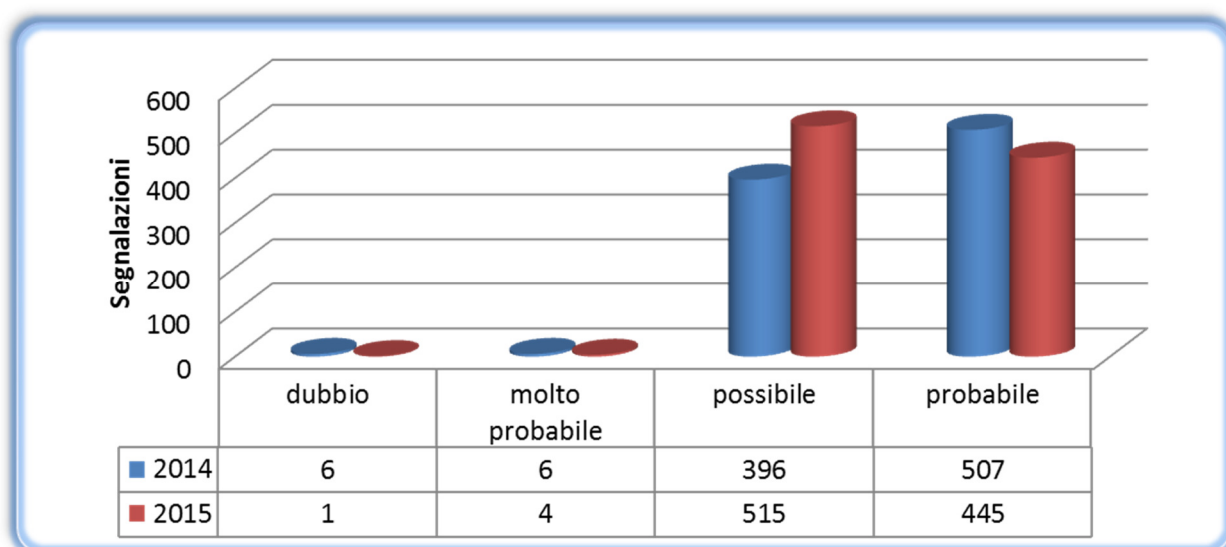
La valutazione del nesso di causalità è un passaggio fondamentale che consente di assegnare la potenziale relazione tra l'assunzione di un farmaco e la comparsa di evento avverso stimando pertanto la probabilità che il farmaco sia implicato nell'insorgenza di tale evento. Questa valutazione può essere 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 promosso dall'OMS (per i vaccini).

Una volta che il responsabile di FV inserisce la scheda nella RNF, il CRFV entro 7 giorni deve provvedere alla valutazione, dando priorità alle segnalazioni gravi, come da indicazioni dell'AIFA. Si garantisce così l'invio delle segnalazioni anche al database europeo della segnalazione spontanea Eudravigilance, costantemente monitorato. Il nesso di causalità è stato

attribuito per la quasi totalità delle schede gravi inserite in RNF nel corso del 2015 (965 su 974) e, nella maggior parte dei casi, è indicato come possibile o probabile (vedi [Figura 7](#)), con un aumento dei casi gravi valutati come "possibili" rispetto al 2014.

Il lavoro svolto dai responsabili di FV nella promozione della cultura alla segnalazione e nella validazione delle schede ADR, e la più diffusa sensibilizzazione, hanno probabilmente agevolato una più accurata valutazione del nesso di causalità. Altro fattore determinante nel lavoro di imputabilità, è strettamente connesso alla buona qualità delle informazioni fornite dai segnalatori.

Figura 7. Distribuzione delle segnalazioni gravi da farmaco per le quali è stato attribuito il nesso di causalità – confronto 2015-2014



Segnalazioni da vaccini

Il numero di segnalazioni da vaccini pervenute nel 2015 è pari a 349, corrispondenti al 13 % del totale delle segnalazioni prodotte nella nostra Regione.

Sebbene i molteplici progetti di Farmacovigilanza attiva avviati in quasi tutte le Regioni negli ultimi anni abbiano interessato prevalentemente i farmaci, si riscontra una crescente attenzione rivolta ai vaccini, soprattutto grazie all'istituzione, presso l'AIFA, del gruppo di lavoro costituito da professionisti della Farmacovigilanza e dei servizi di Prevenzione, che coinvolge anche figure della Regione Emilia-Romagna, incaricati di monitorare la sicurezza dei vaccini.

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 esavalente - difterico/epatitico b ricombinante/haemophilus influenzae b coniugato e adiuvato/pertossico acellulare/poliomielitico inattivato/tetanico - (97 segnalazioni, di cui il 13% grave) e il vaccino pneumococcico polisaccaridico 13valente (94 segnalazioni, di cui il 11% grave). Segue il vaccino difterico/pertossico/poliomielitico/tetanico (64 segnalazioni, di cui il 9% grave).

Come atteso, le reazioni segnalate sono nella maggior parte dei casi non gravi e di tipo sistemico (febbre, eritema) o localizzate al sito di iniezione (edema,

dolore, rossore, tumefazione). Tra le segnalazioni indicate come "gravi" e valutate come "correlabili", la maggior parte sono state riscontrate in seguito a vaccinazione anti morbillo-parotite-rosolia (febbre, irritabilità, sopore, reazioni di ipersensibilità a livello cutaneo, un solo caso di trombocitopenia e uno di convulsione febbrile, ciascuno di questi risolti in maniera completa) ed esavalente (la febbre è la reazione maggiormente segnalata, 2 casi di convulsioni febbrili mentre i restanti si riconfermano eventi riconducibili a irritabilità o ipersensibilità cutanea, tutti risolti).

A livello regionale, una maggiore sensibilità alla segnalazione è stata osservata nelle AUSL della Romagna e nell'AUSL di Ferrara.

Segnalazioni da farmaci

I principi attivi maggiormente segnalati nel 2015 sono stati il warfarin (n=91, di cui l'81% gravi), l'associazione amoxicillina/acido clavulanico (n=74, 58% gravi), la ribavirina (n=72, 35% gravi) e l'exemestane (n=58, 16% gravi).

Come si osserva nell'[Appendice 3](#), in cui viene riportato l'elenco dei farmaci sospetti più segnalati, i primi quattro principi attivi sopra citati sono rappresentativi delle classi terapeutiche che nel 2015 sono state maggiormente associate alla comparsa di reazioni avverse.

Alcuni di questi sono farmaci di recente commercializzazione e per questo inseriti nei registri dei farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA, come nel caso dei nuovi anticoagulanti orali (NAO).

In particolare, l'apixaban è stato riportato come farmaco sospetto in un numero maggiore di casi rispetto al dabigatran e al rivaroxaban (25, 20 e 18 rispettivamente); tuttavia la percentuale maggiore di casi gravi è quella relativa all'apixaban (60%).

Tra i nuovi farmaci indicati nel trattamento dell'epatite C, il più segnalato nel 2015 è stato il sofosbuvir (29 segnalazioni di cui il 66% associato ad adr gravi), seguito dal dasabuvir (19, 79% gravi), simeprevir (13, 54% gravi) e dalla combinazione ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (12, 83% gravi).

I suddetti principi attivi possono essere somministrati secondo schemi terapeutici ben definiti ([Documento PTR](#)

[229 Settembre 2016](#)).

Per i dettagli sulle segnalazioni gravi da antivirali antiepatite C, [vedasi l'Appendice 5](#).

Altra classe di farmaci molto segnalata è stata quella per il trattamento del carcinoma mammario, insieme all'exemestane, l'anastrozolo e il letrozolo che sono stati associati a numerose reazioni avverse (58, 44 e 42 rispettivamente). Tuttavia, un'analisi più approfondita delle schede di segnalazione relative a questi ultimi due principi attivi conferma quanto riportato nel report del 2014 e cioè che si tratta di casi che descrivono reazioni non gravi di tipo allergico avvenute in corso di terapia e associate a prodotti equivalenti.

Infine, un risultato che rimane immutato rispetto agli anni passati riguarda la presenza al secondo posto tra i farmaci con il maggior numero di segnalazioni sia a livello nazionale che regionale, dell'associazione amoxicillina/acido clavulanico, mentre si colloca in diciassettesima posizione l'amoxicillina da sola.

Alla luce delle raccomandazioni riportate dalle linee guida nazionali e regionali e dei dati nazionali di utilizzo—in crescita—della combinazione rispetto alla monoterapia ([scarica da qui il documento](#)), si ribadisce la necessità di un intervento mirato al fine di garantire una più elevata appropriatezza prescrittiva tale da garantire una maggiore sicurezza dei pazienti.

Tra gli obiettivi della segnalazione spontanea, in coerenza con quanto previsto dalla normativa vigente, sebbene tutte le sospette ADR devono essere segnalate tempestivamente, risulta fondamentale acquisire nuove informazioni sulle reazioni gravi e al contempo inattese al fine di migliorare la conoscenza del profilo di rischio dei farmaci.

L'elaborazione riportata in [Appendice 4](#) mostra i farmaci maggiormente segnalati nella nostra regione nel corso del 2015 associati a reazioni non note.

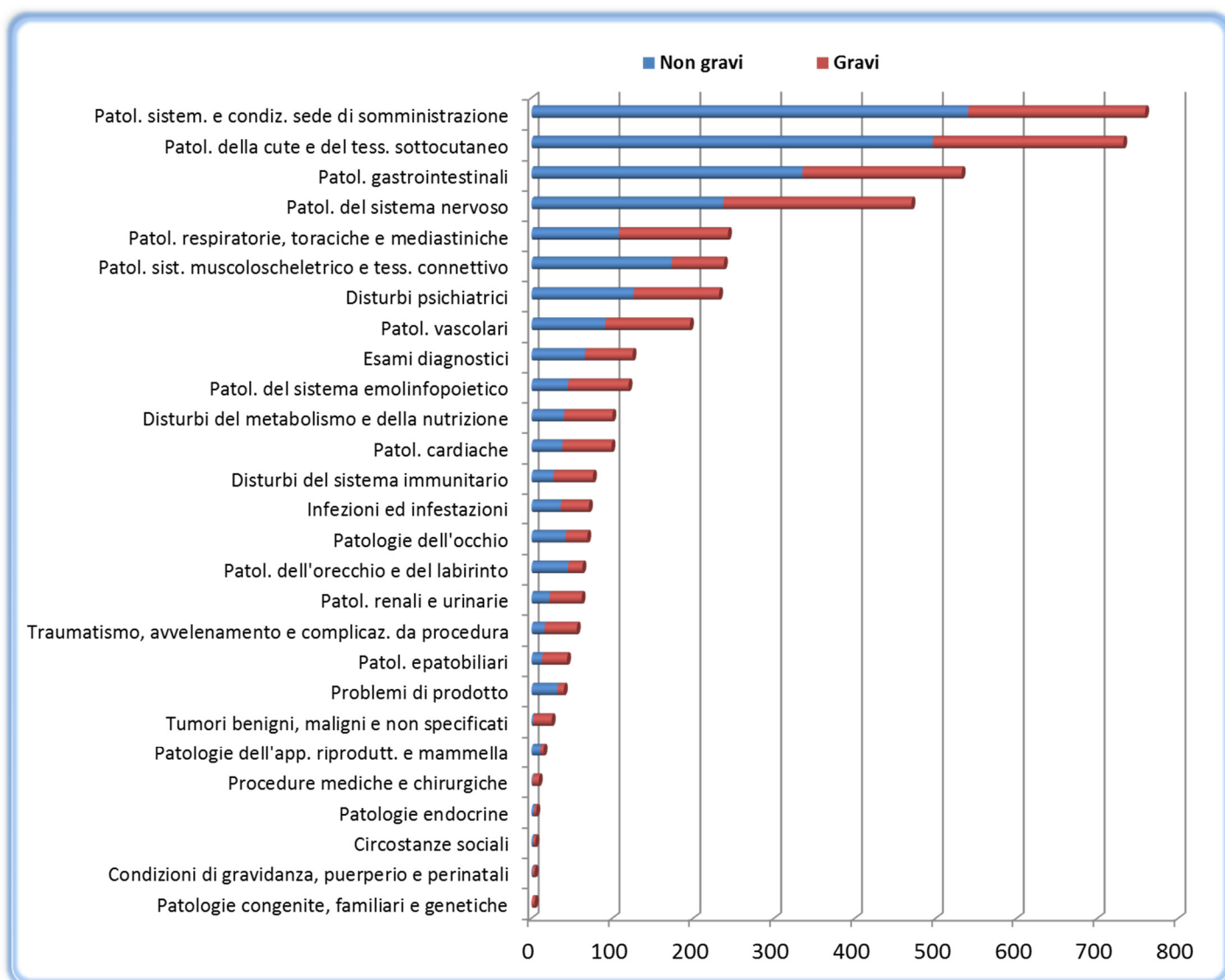
ADR in base alla classificazione sistemica organica MedDRA

La Figura 8 riporta la suddivisione delle ADR gravi e non gravi maggiormente segnalate in base alla classificazione sistemica organica (System Organ Class, SOC) del MedDRA.

Le reazioni avverse più frequenti, come atteso, sono le "patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione" pari a 808,

di cui 219 (27%) associate a segnalazioni gravi, seguite da quelle a carico di cute e tessuto sottocutaneo (748 di cui 236 gravi). A seguire i SOC delle "patologie gastrointestinali" (543 di cui 197 gravi) e delle "patologie del sistema nervoso" (477 di cui 237 gravi).

Figura 8. ADR gravi e non gravi suddivise per SOC



Distribuzione dei farmaci sospetti secondo il primo livello della classificazione ATC

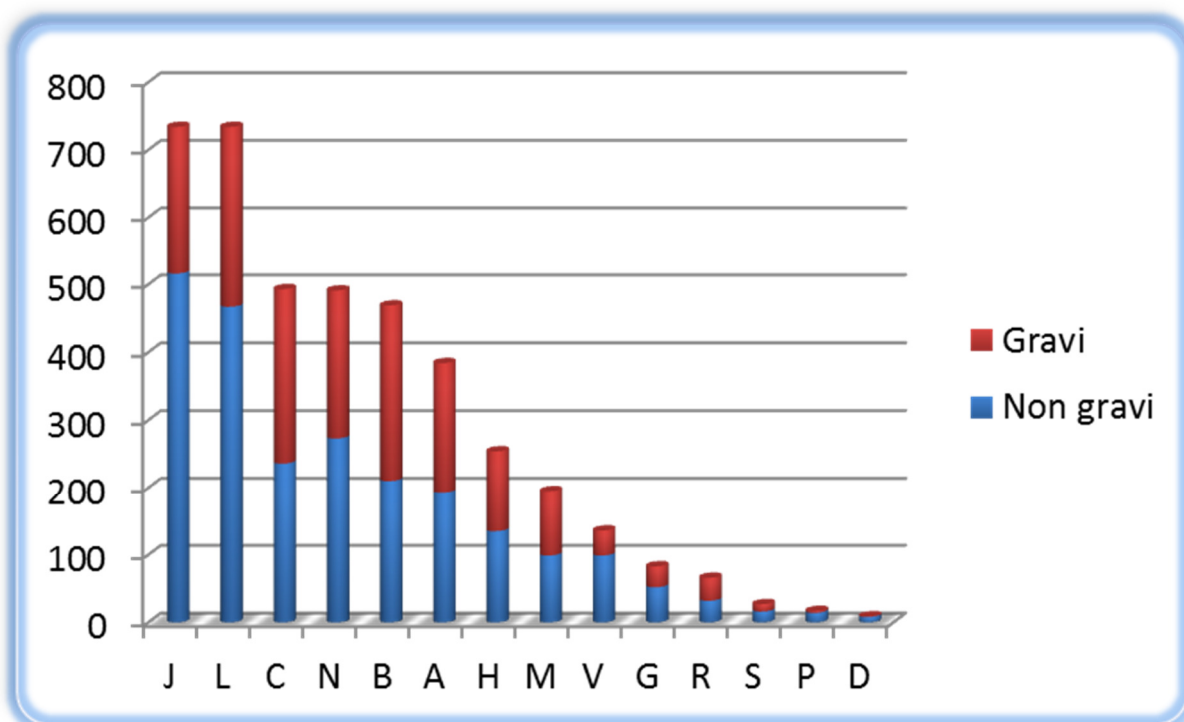
Nell'analisi per categorie terapeutiche (ATC) sono stati inclusi tutti i farmaci indicati come sospetti nelle corrispondenti schede di segnalazione (Figura 9). Occorre tener presente che la somma è superiore al numero di schede per la possibile presenza di più farmaci sospetti segnalati per ciascuna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

Il maggior numero di segnalazioni ha coinvolto i farmaci antimicrobici per uso sistemico (ATC J) e gli antineoplastici e immunomodulatori (ATC L); in entrambe le categorie circa un terzo dei casi delle reazioni segnalate erano gravi (rispettivamente 30% e 36%). Seguono i farmaci attivi sul sistema cardiovascolare

(ATC C), quelli attivi sul sistema nervoso (ATC N) e sul sangue e sugli organi emopoietici (ATC B).

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

Figura 9. Farmaci sospetti raggruppati per ATC di I livello e gravità delle ADR



Segnalazioni da Errore terapeutico*

Le reazioni avverse da farmaco sono un grave problema per i danni provocati alla salute del paziente, che generano poi spesso oneri di gestione da parte del Servizio Sanitario.

Con l'introduzione della nuova normativa, la disciplina della farmacovigilanza si impegna anche sul fronte degli eventi avversi da uso inappropriato del farmaco e da errore terapeutico, con l'obiettivo di affiancare alla tradizionale valutazione del profilo di sicurezza del farmaco, quella della sicurezza del paziente, tramite la raccolta di informazioni dall'intero processo terapeutico.

La scheda di segnalazione di sospetta ADR contiene una sezione in cui il segnalatore può riportare qualsiasi reazione avversa si verifichi nel corso di un trattamento farmacologico, comprese quelle legate alla sicurezza clinica in quanto correlate a interazione, abuso, uso off-label, errore terapeutico, misuso, overdose ed esposizione professionale.

In questo report, ci focalizziamo sulle reazioni avverse connesse all'**errore terapeutico**, ovvero qualsiasi accadimento non intenzionale, indesiderabile, prevenibile e che può riguardare ogni fase del processo di gestione del farmaco, dalla prescrizione alla somministrazione.

Come si evince dai dati qui presentati, la dimensione reale del fenomeno è assolutamente sottostimata.

Tuttavia, già oggi, dalle segnalazioni pervenute si possono trarre informazioni

utili ai professionisti sanitari per migliorare la sicurezza clinica. Tanto più il sistema di farmacovigilanza verrà alimentato con segnalazioni puntuali, tanto maggiore sarà tale utilità in futuro.

In Emilia-Romagna tale flusso informativo si associa con il sistema di incident reporting, nel quale vengono registrati non solo gli eventi avversi ma anche i quasi-eventi connessi all'attività clinico assistenziale.

Dal 2012 al 2015, sono stati segnalati 57 casi di errore terapeutico in Emilia-Romagna, pari al 2% del dato nazionale (n= 2354 segnalazioni da errore terapeutico), e di questi il 21% (12) sono stati inseriti nel corso del 2015.

I casi indicati come gravi rappresentano il 46% (26) e tra questi è stato segnalato un decesso per danno renale acuto di una paziente con pluripatologie alla quale era stato prescritto un sovradosaggio di farmaco per mero errore di calcolo, mentre 10 sono i pazienti per i quali c'è stato il ricorso a ospedalizzazione.

Il 63% (n= 36) delle schede ADR connesse a errore terapeutico si sono risolte completamente al follow-up, nel 18% (10) dei casi si è osservato un miglioramento, mentre un paziente non era ancora guarito al follow-up; nel 16% (9) dei casi l'esito non è stato indicato.

La maggior parte degli errori terapeutici segnalati in Emilia-Romagna nel quadriennio riguardavano pazienti anziani

- ≥65 anni - (53%) e adulti - dai 18 ai 64 anni - (39%), mentre in minima parte gli errori hanno coinvolto pazienti adolescenti - dai 12 ai 17 anni - (4%) e bambini - dai 2 agli 11 anni - (4%).

Sono stati segnalati due casi non gravi relativi a bambini inferiori ad un anno di età, l'uno riguardava la somministrazione di una doppia dose di vaccino esavalente, che ha provocato iperpiressia e irrequietezza, mentre l'altro l'ingestione accidentale di salbutamolo solfato in soluzione per nebulizzazione, al posto di cimetropio bromuro in formulazione per bambini, che ha causato tachicardia.

Dall'analisi delle schede di segnalazione di sospetta ADR nel periodo in esame, è emerso che i casi indicati come **"errore terapeutico per posologia"** (n= 25) sono attribuibili, per la maggior parte, ad assunzione accidentale di una dose di farmaco superiore a quella prescritta dal clinico, in particolare due di questi eventi erano dovuti a fraintendimento della prescrizione medica.

Le segnalazioni di **"errore terapeutico per farmaco"** (17) sono riconducibili, il più delle volte, ad assunzione accidentale del farmaco inappropriato (es. scambio con farmaco destinato a un familiare) o a somministrazione di farmaci da parte di operatori sanitari a pazienti per i quali erano già note allergie.

Inoltre, sono stati segnalati 7 casi di stravasamento in sede di infusione correlati presumibilmente a una **non corretta procedura di somministrazione** (es. infusione troppo rapida), mentre 2 sono i casi segnalati connessi a **"errore terapeutico per via di somministrazione"**.

*Contributo realizzato in collaborazione con il Dott. Pietro Ragni, Risk Manager AUSL di Reggio Emilia

Analisi dei segnali da farmaci e da vaccini

Il monitoraggio dei dati di farmacovigilanza originati sia a livello nazionale che europeo, effettuato periodicamente da ciascun CRFV per il Gruppo ATC di propria competenza, è un'attività finalizzata all'identificazione di cambiamenti di rischi 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 per l'identificazione e il processo di gestione del segnale, sono stati recentemente definiti dalla nuova normativa europea.

Nel corso del 2015, il CRFV dell'Emilia-Romagna ha partecipato agli incontri del GdL sulla Farmacovigilanza presso l'AIFA dedicati alla presentazione dei dati nazionali e, soprattutto, all'analisi dei segnali.

I farmaci di competenza dell'Emilia Romagna appartengono al Gruppo ATC C, tuttavia sono state condotte ulteriori indagini che hanno coinvolto anche

principi attivi appartenenti ad altre classi ATC.

Il CRFV dell'Emilia-Romagna ha proposto 2 potenziali segnali di farmacovigilanza da approfondire: ibuprofene e ipotermia nei bambini e corticosteroidi e pancreatite.

Il primo, relativo all'ibuprofene, è stato discusso dalla Commissione Tecnico Scientifica di AIFA, che ha infine suggerito un attento monitoraggio della coppia farmaco-reazione in esame, tuttora in corso.

Al relativo lavoro sin qui svolto è stata dedicata una pubblicazione su rivista internazionale*.

L'analisi della coppia betametasone-pancreatite ha evidenziato una mancata armonizzazione degli RCP, che ha reso necessaria un'approfondita revisione degli stampati di tutte le specialità medicinali in commercio in Italia a base di betametasone. Da quanto è emerso, l'AIFA ha ritenuto necessario avviare le pratiche per la richiesta di variazione e armonizzazione ai rispettivi titolari di AIC degli stampati che attualmente non riportano la pancreatite.

Durante la discussione relativa alla ricerca di potenziali segnali emersi nel secondo semestre del 2015, è stato suggerito l'approfondimento di una possibile associazione tra ibuprofene e sindrome di Mallory-Weiss. Tale patologia, consiste in una lacerazione

*Donati M, Monaco L, Melis M, Sottosanti L, Biagi C, Vaccheri A, Motola D. Ibuprofen-associated hypothermia in children: analysis of the Italian spontaneous reporting database. Eur J Clin Pharmacol. 2016 Jul 14. [Epub ahead of print]

dell'esofago distale e della parte prossimale dello stomaco che può verificarsi in seguito ad un improvviso, rapido e transitorio aumento della pressione trasmurale. L'analisi approfondita dei singoli casi in RNF ha successivamente escluso il potenziale segnale per la presenza, nei casi segnalati, di fattori di rischio gastrointestinali come ematemesi, ernia iatale, gastrite e farmaci sospetti che possono favorire l'insorgenza di condizioni predisponenti la sindrome di Mallory-Weiss.

Metodologia impiegata

Le attività di ricerca di potenziali segnali in farmacovigilanza trovano un importante ausilio nell'approccio matematico-statistico che sta alla base delle analisi delle segnalazioni spontanee contenute in banche dati ad alto contenuto di informazioni. Tra i metodi maggiormente utilizzati a tale scopo, vi è il calcolo del rapporto proporzionale di segnalazione (*Proportional Reporting Ratio: PRR*). In particolare, attraverso l'impiego di tabelle di contingenza 2x2, 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% superiore a 1. Qualora l'ADR sia un

evento che si verifica con frequenza rara nella popolazione, anche un piccolo numero di casi associati a 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 con il regolamento UE 1235/2010 e la direttiva 2010/84/CE è stato 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 inerenti gli aspetti di sicurezza dei farmaci.

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) ha comportato l'immediata attivazione del processo di continua osservazione dei dati contenuti in Eudravigilance al fine di elaborare valutazioni quali-quantitative 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 potenziali 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 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/idroclorotiazide, manidipina, delapril). Al 31 dicembre 2015 il CRFV ha ricevuto ed analizzato 42 electronic Reaction Monitoring Report (eRMR) per ogni principio attivo. Alcuni esempi di coppie farmaco-reazione, tuttora in monitoraggio, sono: digossina e anemia, digossina e attacco ischemico transitorio, digossina e angina pectoris, nicardipina ed epatite colestatica e nicardipina ed emorragia cerebrale.

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.

Conclusioni

Dopo alcuni anni di incremento continuo del numero di segnalazioni regionali, nel 2015 si è osservato un calo sensibile delle segnalazioni sia per i farmaci sia per i vaccini.

Sono varie le motivazioni alla base di questo fenomeno, già affrontate nel rapporto, primo fra tutti il ritardo nella disponibilità dei fondi AIFA dedicati all'attivazione di progetti di Farmacovigilanza attiva.

Tale problema causa, a caduta, incertezza nel mantenimento di una base solida di professionisti formati in tema di FV, fondamentale per la qualità della rete nazionale ed europea.

Il 2015 presenta un incremento della percentuale delle segnalazione di ADR gravi rispetto all'anno precedente, con un valore superiore alla media nazionale, segno dell'efficienza del sistema regionale.

Sul fronte della provenienza della segnalazione, preoccupa il calo del contributo da parte di medici di medicina generale e degli infermieri, categorie di professionisti che in altre realtà costituiscono invece la fonte preponderante di segnalazione.

Il sistema regionale di Farmacovigilanza dell'Emilia Romagna si caratterizza tuttavia tra i più efficienti nel panorama nazionale e, nonostante le difficoltà espresse, concorre alla promozione di un uso più sicuro dei farmaci nella popolazione generale.

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

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>

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

Appendici

Appendice 1 - Dettaglio delle segnalazioni ad esito fatale

#	Azienda sanitaria	Età/Sesso	Farmaci sospetti	Farmaci concomitanti	Descrizione ADR	Causa del decesso
1	AO-U FERRARA	59/M	ACIDO ACETILSALICILICO, WARFARIN SODICO		coma, emorragia cerebrale	dovuto alla reazione avversa
2	AO-U PARMA	55/M	AGALSIDASI ALFA	sotalolo cloridrato, warfarin sodico	emorragia del tronco encefalico	
3	AUSL ROMAGNA - CESENA	86/M	APIXABAN		emorragia cerebrale	il farmaco può avere contribuito
4	AO-U BOLOGNA	75/M	CAPECITABINA, OXALIPLATINO		disidratazione, pancitopenia, shock settico	
5	AO-U PARMA	65/F	CEFTRIAXONE DISODICO	amiodarone cloridrato	arresto cardiaco, coma, dispnea	
6	AO-U PARMA	50/F	CRIZOTINIB, DESAMETASONE FOSFATO SODICO		meningite batterica	non dovuto al farmaco
7	AUSL ROMAGNA - RIMINI	79/F	DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO	furosemide, losartan potassico, simvastatina	coma, emorragia cerebrale	il farmaco può avere contribuito
8	IRST	81/M	DABRAFENIB	atorvastatina calcio triidrato, levotiroxina sodica	arresto cardiaco	non dovuto al farmaco
9	AUSL MODENA	27/M	DIAZEPAM, RISPERIDONE		suicidio riuscito	
10	AO-U FERRARA	84/F	DONEPEZIL CLORIDRATO		pre-sincope, riduzione	non dovuto al farmaco
11	AUSL BOLOGNA	70/M	ENTACAPONE, LEVODOPA, PRAMIPEXOLO		abuso di alcool, abuso di farmaci, accaparramento	

#	Azienda sanitaria	Età/Sesso	Farmaci sospetti	Farmaci concomitanti	Descrizione ADR	Causa del decesso
			DICLORIDRATO MONOIDRATO		compulsivo, ipersessualità, morte, disturbo da gioco d'azzardo	
12	AO-U FERRARA	84/F	EPOETINA ZETA		infarto	causa sconosciuta
13	AUSL ROMAGNA - RAVENNA	78/F	FITOMENADIONE, POTASSIO CLORURO		potassio ematico aumentato	
14	AUSL MODENA	70/M	GEMCITABINA CLORIDRATO	ivabradina cloridrato, metoclopramide monocloridrato monoidrato	perforazione intestinale	/
15	AO-U FERRARA	77/M	IBRUTINIB	pantoprazolo, quinapril cloridrato, sotalolo cloridrato	istiocitosi ematofagica	il farmaco può avere contribuito
16	AO-U FERRARA	77/F	IOMEPROLO		arresto cardiaco, epilessie	non dovuto al farmaco
17	CELGENE EUROPE LIMITED	67/M	LENALIDOMIDE		pancitopenia, progressione di malattia	
18	CELGENE EUROPE LIMITED	77/F	LENALIDOMIDE	desametasone	mancata risposta terapeutica	
19	AO-U FERRARA	74/F	LEVODOPA/CARBIDOPA	clonazepam	arresto cardiaco, disfagia, disturbo cognitivo, gastrostomia, peso diminuito, insufficienza respiratoria acuta	

#	Azienda sanitaria	Età/Sesso	Farmaci sospetti	Farmaci concomitanti	Descrizione ADR	Causa del decesso
20	AUSL MODENA	75/F	LISINA ACETILSALICILATO, WARFARIN SODICO		ematoma cerebrale	
21	AO-U PARMA	73/M	NIVOLUMAB	bisoprololo emifumarato, desametasone 21-fosfato disodico, duloxetina cloridrato, enoxaparina sodica, furosemide, idromorfone cloridrato, lansoprazolo, megestrolo acetato, pregabalin, ticlopidina cloridrato, amiodarone cloridrato	insufficienza respiratoria acuta	
22	AO-U BOLOGNA	72/M	NIVOLUMAB	acido acetilsalicilico, allopurinolo, olmesartan medoxomil, pantoprazolo sodico sesquidrato, paroxetina mesilato	bilirubina ematica aumentata, conta delle piastrine diminuita	
23	AO-U FERRARA	72/M	NIVOLUMAB		condizione aggravata, dispnea, iperpiressia	non dovuto al farmaco
24	AUSL ROMAGNA - RAVENNA	M	NIVOLUMAB		morte	
25	AO-U PARMA	77/M	NIVOLUMAB	enoxaparina sodica, gliclazide, lansoprazolo, prednisone, paracetamolo/codeina fosfato	appetito ridotto, disfagia, progressione di malattia	non dovuto al farmaco
26	AUSL ROMAGNA - RIMINI	66/M	PACLITAXEL, RAMUCIRUMAB	bisoprololo	ipotensione, vomito	non dovuto al farmaco
27	AO-U FERRARA	4/M	PEGASPARGASI	amoxicillina/acido clavulanico, desametasone, doxorubicina	emorragia cerebrale,	

#	Azienda sanitaria	Età/Sesso	Farmaci sospetti	Farmaci concomitanti	Descrizione ADR	Causa del decesso
				cloridrato, lansoprazolo, metotrexato, morfina solfato, pantoprazolo, paracetamolo, trimetoprim/sulfametoxazolo, vincristina	fibrinogeno ematico diminuito, lesione epatica indotta da farmaco	
28	AO-U BOLOGNA	56/F	PEMBROLIZUMAB	calcio carbonato, cetirizina dicloridrato, colecalciferolo, gabapentin, metformina, lattitolo monoidrato, bisoprololo emifumarato, pantoprazolo, senna foglia (glucosidi puri)	astenia, dispnea a riposo, saturazione di ossigeno diminuita, piressia	non dovuto al farmaco
29	AUSL ROMAGNA - RAVENNA	61/M	RIBAVIRINA, SIMEPREVIR, SOFOSBUVIR	potassio canrenoato, propranololo cloridrato	morte	causa sconosciuta
30	AO-U PARMA	64/M	RIBAVIRINA, SOFOSBUVIR		iperattività psicomotoria	
31	AO-U PARMA	67/M	RIBAVIRINA, SOFOSBUVIR		insufficienza epatica	
32	AUSL ROMAGNA - RIMINI	86/M	RIVAROXABAN	amlodipina besilato, atorvastatina calcio triidrato, nebulololo cloridrato, ramipril, amiloride cloridrato/idroclorotiazide	emorragia intracranica	il farmaco può avere contribuito
33	AUSL MODENA	49/F	SCOPOLAMINA BUTILBROMURO		arresto cardiaco, pre-sincope, prurito generalizzato	causa sconosciuta
34	AO-U BOLOGNA	70/F	SIMEPREVIR, SOFOSBUVIR		disidratazione, insufficienza	il farmaco può avere contribuito

#	Azienda sanitaria	Età/Sesso	Farmaci sospetti	Farmaci concomitanti	Descrizione ADR	Causa del decesso
					epatica acuta, lesione renale acuta	
35	AUSL PIACENZA	73/M	SIMEPREVIR, SOFOSBUVIR	ramipril	morte improvvisa	non dovuto al farmaco
36	AO-U BOLOGNA	69/F	SIMEPREVIR, SOFOSBUVIR	acido alendronico sale sodico triidrato, furosemide, levotiroxina sodica, potassio canrenoato, ranitidina cloridrato, rifaximina	funzione epatica anormale, iperbilirubinemia	il farmaco può avere contribuito
37	AO-U BOLOGNA	73/M	SOFOSBUVIR	simeprevir	lesione renale acuta, oliguria	il farmaco può avere contribuito
38	AUSL REGGIO EMILIA	60/M	TADALAFIL		aritmia ventricolare	
39	AO-U PARMA	82/M	TICAGRELOR	atorvastatina calcio triidrato, levotiroxina sodica, febuxostat, gliclazide, lansoprazolo, metoprololo tartrato, ramipril, acido acetilsalicilico	insufficienza midollare	
40	AO-U MODENA	67/F	TRASTUZUMAB, VINOELBINA		coma, disturbo cognitivo, emicrania, scompenso neurologico, tremore	
41	AUSL ROMAGNA - RIMINI	71/F	TRIFLURIDINA	desametasone fosfato sodico, enoxaparina sodica, gabapentin, morfina cloridrato, omeprazolo, tapentadolo cloridrato	diarrea, disidratazione, piressia	

#	Azienda sanitaria	Età/Sesso	Farmaci sospetti	Farmaci concomitanti	Descrizione ADR	Causa del decesso
42	AUSL ROMAGNA - RIMINI	91/F	VACCINO INFLUENZALE ADIUVATO CON MF59C.1	enoxaparina sodica, furosemide, levotiroxina sodica, pantoprazolo sodico sesquidrato, acido folico	accidente cerebrovascolare	non dovuto al farmaco
43	AUSL PIACENZA	85/F	VACCINO INFLUENZALE INATTIVATO		arresto cardio-respiratorio, attività elettrica senza polso, perdita di coscienza	non dovuto al farmaco
44	AUSL MODENA	81/M	WARFARIN SODICO	atenololo, canrenone, lansoprazolo, omega polienoici (esteri etilici di acidi grassi polinsaturi), rosuvastatina sale di calcio, amiodarone cloridrato	ictus ischemico	
45	AUSL ROMAGNA - RIMINI	88/M	WARFARIN SODICO		emorragia cerebrale	il farmaco può avere contribuito
46	AUSL ROMAGNA - FORLI'	82/F	WARFARIN SODICO	allopurinolo, doxazosina mesilato, furosemide, ramipril	accidente cerebrovascolare, astenia, eloquio disorganizzato, emorragia cerebrale	il farmaco può avere contribuito
47	AUSL MODENA	45/F	WARFARIN SODICO	bisoprololo emifumarato, ferroso solfato, furoseide, lansoprazolo, levotiroxina sodica	arresto cardio-respiratorio, shock emorragico	il farmaco può avere contribuito
48	AUSL MODENA	72/F	WARFARIN SODICO		emorragia gastrointestinale, melena	il farmaco può avere contribuito

#	Azienda sanitaria	Età/Sesso	Farmaci sospetti	Farmaci concomitanti	Descrizione ADR	Causa del decesso
49	AUSL ROMAGNA - FORLI'	91/M	WARFARIN SODICO	lorazepam, verapamil cloridrato	ematemesi, emorragia gastrica, ipotensione, tossicità ad agenti vari	
50	AUSL MODENA	72/F	WARFARIN SODICO	allopurinolo, amlodipina, bisoprololo emifumarato, digossina, furosemide, insulina, lansoprazolo	emorragia cerebrale	

Appendice 2 - Vaccini maggiormente segnalati

Vaccino	N Segnalazioni	Gravi (%)
Difterico/epatitico b ricombinante/haemophilus influenzae b coniugato e adiuvato/pertossico acellulare/poliomelitico inattivato/tetanico	97	13 (13%)
Pneumococcico polisaccaridico coniugato 13valente adsorbito	94	10 (11%)
Difterico/pertossico/poliomelitico/tetanico	64	6 (9%)
Morbillo/parotite/rosolia	49	15 (31%)
Pneumococcico	27	1 (4%)
Meningococcico gruppo c coniugato con tossoide difterico	23	9 (39%)
Meningococcico B multicomponente	22	-
Influenzale inattivato	14	4 (29%)
Difterico adsorbito/tetanico adsorbito	13	-
Difterico adsorbito/pertossico adsorbito/tetanico adsorbito	10	2 (20%)
Influenzale virus frammentato	9	2 (22%)

Appendice 3 - Farmaci sospetti maggiormente segnalati

Posizione 2015	Farmaco	Segnalazioni	Gravi (%)	Posizione 2014
1	WARFARIN	91	74 (81)	3
2	AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	74	43 (58)	4
3	RIBAVIRINA	72	25 (35)	9
4	EXEMESTANE	58	9 (16)	/
5	IOMEPROLO	53	8 (15)	6
6	CLOPIDOGREL	47	11 (23)	1
7	QUETIAPINA	47	19 (40)	10
8	ANASTROZOLO	44	5 (11)	5
9	LENALIDOMIDE	42	13 (31)	/
10	LETROZOLO	42	6 (14)	2
11	NIVOLUMAB	40	13 (33)	/
12	LEVOFLOXACINA	31	15 (48)	32
13	INTERFERONE ALFA	29	1 (3)	8
14	OXALIPLATINO	29	19 (66)	18
15	SOFOSBUVIR	29	19 (66)	/
16	INTERFERONE BETA	26	1 (4)	/
17	AMOXICILLINA	25	8 (32)	13
18	APIXABAN	25	15 (60)	48
19	EVEROLIMUS	24	11 (46)	27
20	FILGRASTIM	24	13 (54)	55
21	KETOPROFENE	24	9 (38)	14
22	TERIPARATIDE	24	3 (13)	42
23	CEFTRIAXONE	23	16 (70)	35
24	DABRAFENIB	23	3 (13)	/
25	IOVERSOLO	23	5 (22)	16
26	ACIDO ACETILSALICILICO	22	16 (73)	15
27	BEVACIZUMAB	21	10 (48)	50
28	DABIGATRAN	20	7 (35)	12
29	LEFLUNOMIDE	20	1 (5)	11
30	MEMANTINA	20	2 (10)	/
31	CIPROFLOXACINA	19	6 (32)	30
32	DASABUVIR	19	15 (79)	/
33	INFLIXIMAB	19	4 (21)	26
34	TRAMETINIB	19	1 (5)	/
35	CLOZAPINA	18	6 (33)	/
36	METILAMINOLEVULINATO	18	5 (28)	/
37	RIVAROXABAN	18	9 (50)	33
38	GLATIRAMER	17	3 (18)	/
39	IBUPROFENE	17	12 (71)	25
40	OLANZAPINA	16	7 (44)	7
41	RITONAVIR	14	4 (29)	/
42	ALLOPURINOLO	13	7 (54)	77
43	PARACETAMOLO/CODEINA	13	4 (31)	24

Posizione 2015	Farmaco	Segnalazioni	Gravi (%)	Posizione 2014
44	RAMIPRIL	13	7 (54)	70
45	SIMEPREVIR	13	7 (54)	/
46	SODIO	13	7 (54)	49
47	CETUXIMAB	12	3 (25)	38
48	LORAZEPAM	12	9 (75)	60
49	OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR	12	10 (83)	/
50	PACLITAXEL	12	9 (75)	19
51	TRAMADOLO	12	6 (50)	22
52	ATAZANAVIR	11	2 (18)	/
53	DICLOFENAC	11	6 (55)	37
54	ENOXAPARINA	11	6 (55)	10
55	FINGOLIMOD	11	4 (36)	/
56	RITUXIMAB	11	9 (82)	/
57	SORAFENIB	11	2 (18)	71
58	ABATACEPT	10	2 (20)	/
59	ACIDO ZOLEDRONICO	10	10 (100)	34
60	ADALIMUMAB	10	5 (50)	/
61	ALPRAZOLAM	10	7 (70)	52
62	ATORVASTATINA	10	1 (10)	65
63	BISOPROLOLO	10	4 (40)	/
64	FUROSEMIDE	10	8 (80)	/
65	IBRUTINIB	10	6 (60)	/
66	LEVODOPA/CARBIDOPA	10	3 (30)	/
67	PIOGLITAZONE	10	1 (10)	/
68	RIVASTIGMINA	10	2 (20)	43
69	TRASTUZUMAB	10	4 (40)	68
70	TRAZODONE	10	10 (100)	/

Appendice 4 - Dettaglio delle ADR gravi e al contempo inattese da farmaci sospetti maggiormente segnalati (≥ 20 segnalazioni)

#	Farmaco	*Reazione avversa non riportata nella scheda tecnica di riferimento (MedDRA)
1	WARFARIN	Abuso di farmaci, Accidente cerebrovascolare, Afasia, Arresto cardio-respiratorio, Attacco ischemico transitorio, Coagulopatia, Coma, Disartria, Disidratazione, Dismetria, Disturbo del movimento
2	AMOXICILLINA/ACID O CLAVULANICO	Arresto cardio-respiratorio, Artralgia, Coma, Disfonia, Dissenteria, Dolore addominale, Dolore addominale superiore, Dolore toracico, Ematemesi, Fastidio al torace, Incontinenza anale, Iperemia, Ipossia, Irritazione del tratto delle vie respiratorie superiori
3	RIBAVIRINA	Ascite, Carcinoma epatocellulare, Cirrosi epatica, Colelitiasi, Emorragia di varici esofagee
4	EXEMESTANE	Alterazione dell'andatura, Esoftalmo, Gastrite, Gengivite, Spasmi muscolari, Stomatite, Ulcera aftosa
6	CLOPIDOGREL	Pre-sincope, Ritenzione di liquidi
7	QUETIAPINA	Problema di sostituzione del prodotto
8	ANASTROZOLO	Palpitazioni
9	LENALIDOMIDE	Creatinina ematica aumentata, Ematotossicità, Linfoma non-Hodgkin, Mancata risposta terapeutica, Mieloma plasmacellulare, Progressione di malattia, Tossicità ad agenti vari
10	LETROZOLO	Disturbo della parola, Emorragia del retto, Intolleranza ortostatica
11	NIVOLUMAB	Condizione aggravata, Disfagia, Epistassi, Insufficienza respiratoria acuta, Morte, Progressione di malattia, Sopore, Terapia astringente
12	LEVOFLOXACINA	Cadute a terra improvvise, Edema periferico, Ischio fratturato, Tosse
14	OXALIPLATINO	Bradycardia, Capacità funzionale diminuita, Insufficienza respiratoria, Lacrimazione aumentata, Perdita di coscienza, Pre-sincope, Saturazione di ossigeno diminuita, Sincope, Stridore, Tachicardia
15	SOFOSBUVIR	Ascite, Cirrosi epatica, Colelitiasi, Disidratazione, Emorragia di varici esofagee, Encefalopatia, Encefalopatia epatica, Encefalopatia iperammoniacale, Funzione epatica anormale, Insufficienza epatica, Insufficienza epatica acuta, Lesione renale acuta
16	INTERFERONE BETA	Condizione aggravata, Recidiva di sclerosi multipla
18	APIXABAN	Alterazione dell'andatura, Aneurisma di arteria periferica, Astenia, Quadriplegia, Risultato di esame falso positivo, Terapia anticoagulante, Trombosi arteriosa
19	EVEROLIMUS	Colecistite, Lesione renale acuta, Metastasi epatiche, Progressione di malattia, Tumore surrenale
20	FILGRASTIM	Fallimento, Farmaco inefficace, Melena, Neutropenia, Neutropenia febbrile, Pancitopenia, Vertigine
22	TERIPARATIDE	Dispepsia, Dolore addominale, Feci scolorite, Frattura di femore, Ritenzione di urina
23	CEFTRIAXONE	Arresto cardiaco, Coma, Epatite acuta, Pre-sincope, Rinorrea, Shock ipovolemico, Sincope
24	DABRAFENIB	Arresto cardiaco, Colite ulcerativa
26	ACIDO ACETILSALICILICO	Ematuria, Farmaco inefficace, Frattura, Ictus ischemico, Pre-sincope, Sincope, Sonnolenza

#	Farmaco	*Reazione avversa non riportata nella scheda tecnica di riferimento (MedDRA)
27	BEVACIZUMAB	Diverticolite, Endoftalmite, Fecaloma, Peritonite
28	DABIGATRAN	Afasia, Coma, Disartria, Tamponamento cardiaco
29	LEFLUNOMIDE	Uveite
30	MEMANTINA	Problema di sostituzione del prodotto

*Si intende precisare che l'analisi sulla notorietà ha preso in considerazione solo alcune specialità medicinali presenti in commercio. L'elenco delle reazioni è perciò a solo scopo esemplificativo e non è esaustivo. Per ulteriori informazioni AIFA consente la consultazione dei foglietti illustrativi e dei riassunti delle caratteristiche dei prodotti (RCP) di tutti i medicinali autorizzati in Italia al seguente link:

<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>

Appendice 5 - Dettaglio delle ADR gravi da farmaci antivirali per l'epatite C (per i casi di decesso vedasi Appendice 1)

#	Fascia d'età	Sesso	Criterio di gravità	Farmaci sospetti	Farmaci concomitanti	Descrizione ADR	Esito	Nesso di causalità*
1	Anziano	M	Ospedalizz. o prolungamento ospedalizz.	DASABUVIR, OMBITASVIR, RIBAVIRINA	Promazina cloridrato, sertralina cloridrato	Malattia polmonare interstiziale, piresia, tosse	Risoluzione completa adr	Possibile
2	Adulto	M	Ospedalizz. o prolungamento ospedalizz.	RIBAVIRINA, SOFOSBUVIR	Allopurinolo, aloperidolo, ciclosporina, insulina glargine, insulina lispro, lansoprazolo, micofenolato mofetile, quetiapina fumarato, torasemide	Anemia, encefalopatia, piresia	Risoluzione completa adr	Possibile
3	Adulto	M	Ospedalizz. o prolungamento ospedalizz.	RIBAVIRINA, SOFOSBUVIR	/	Disturbo psicotico, iperattività psicomotoria	Miglioramento	Possibile
4	Anziano	F	Ospedalizz. o prolungamento ospedalizz.	DASABUVIR, OMBITASVIR, RIBAVIRINA, RITONAVIR	/	Iperbilirubinemia, perdita di coscienza	Miglioramento	Possibile
5	Anziano	F	Altra condizione clinicamente rilevante	RIBAVIRINA	Sofosbuvir	Anemia	Non disponibile	Possibile
6	Adulto	M	Ospedalizz. o prolungamento ospedalizz.	RIBAVIRINA, SOFOSBUVIR	Prednisone	Peritonite batterica	Miglioramento	Possibile
7	Anziano	F	Altra condizione clinicamente rilevante	RIBAVIRINA	Sofosbuvir	Anemia	Non disponibile	Possibile
8	Anziano	F	Ospedalizz. o prolungamento ospedalizz.	DASABUVIR, RIBAVIRINA, OMBITASVIR, RITONAVIR	Fitomenadione, idroclorotiazide, losartan, propanololo cloridrato	Insufficienza nella funzione renale, ittero	Non disponibile	Possibile
9	Anziano	F	Ospedalizz. o prolungamento	DASABUVIR, RIBAVIRINA, OMBITASVIR, RITONAVIR	Epoetina beta, propanololo cloridrato	Infezione polmonare	Non disponibile	Probabile

#	Fascia d'età	Sesso	Criterio di gravità	Farmaci sospetti	Farmaci concomitanti	Descrizione ADR	Esito	Nesso di causalità*
			ospedalizz.					
10	Adulto	F	Ospedalizz. o prolungamento ospedalizz.	DACLATASVIR, RIBAVIRINA, SOFOSBUVIR	/	Encefalopatia epatica	Risoluzione completa adr	Possibile
11	Adulto	M	Ospedalizz. o prolungamento ospedalizz.	DACLATASVIR, SOFOSBUVIR	/	Ascite, piressia	Non disponibile	Possibile
12	Adulto	F	Ospedalizz. o prolungamento ospedalizz.	TELAPREVIR	Interferone alfa 2a pegilato, ribavirina	Astenia, emoglobina ridotta, eruzione cutanea generalizzata, nausea, prurito	Risoluzione completa adr	Possibile
13	Anziano	F	Ospedalizz. o prolungamento ospedalizz.	INTERFERONE ALFA 2A, RIBAVIRINA	/	Infezione delle vie urinarie	Non disponibile	Probabile
14	Adulto	M	Ospedalizz. o prolungamento ospedalizz.	RIBAVIRINA, SIMEPREVIR, SOFOSBUVIR	Delapril, lattilolo, potassio cloruro	Cirrosi epatica, encefalopatia iperammoniacale	Risoluzione completa adr	Possibile
15	Adulto	F	Ospedalizz. o prolungamento ospedalizz.	INTERFERONE ALFA 2A, RIBAVIRINA	/	Trombocitopenia	Risoluzione completa adr	Probabile
16	Anziano	/	Pericolo di vita	RIBAVIRINA, SIMEPREVIR, SOFOSBUVIR	Furosemide/spironolattone, pregabalin	Emorragia di varici esofagee	Non disponibile	Possibile
17	Adulto	M	Ospedalizz. o prolungamento ospedalizz.	DASABUVIR, OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR, RIBAVIRINA	/	Dolore addominale, ittero	Non disponibile	Probabile
18	Adulto	F	Ospedalizz. o prolungamento ospedalizz.	DASABUVIR, OMBITASVIR, RITONAVIR	Ribavirina	Encefalopatia	Miglioramento	Possibile
19	Anziano	M	Altra condizione clinicamente rilevante	DACLATASVIR DICLORIDRATO, SOFOSBUVIR	/	Anemia	Miglioramento	Probabile

#	Fascia d'età	Sesso	Criterio di gravità	Farmaci sospetti	Farmaci concomitanti	Descrizione ADR	Esito	Nesso di causalità*
20	Anziano	F	Ospedalizz. o prolungamento ospedalizz.	DASABUVIR, OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR	Acarbosio, bromazepam, metformina cl, sodio alginato/sodio bicarbonato, timololo	Anemia, emorragia gastrointestinale	Risoluzione completa adr	Possibile
21	Adulto	M	Ospedalizz. o prolungamento ospedalizz.	RIBAVIRINA, SOFOSBUVIR	/	Colelitiasi, dolore addominale, pancreatite	Risoluzione completa adr	Possibile
22	Anziano	F	Ospedalizz. o prolungamento ospedalizz.	DASABUVIR, OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR, RIBAVIRINA	Cetirizina dicloridrato, colestiramina, enoxaparina sodica, fluoxetina cl, gabapentin, lansoprazolo, lattilolo monoidrato, pancrelipasi, potassio canrenoato, propanololo cl, rifaximina, tapentadolo cl, torasemide, tramadolo cl	Bilirubina ematica aumentata, infezione delle vie urinarie	Risoluzione completa adr	Possibile
23	Anziano	F	Ospedalizz. o prolungamento ospedalizz.	RIBAVIRINA, SOFOSBUVIR	Bisoprololo fumarato	Flutter atriale	Risoluzione completa adr	Possibile
24	Adulto	M	Ospedalizz. o prolungamento ospedalizz.	DASABUVIR, OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR, RIBAVIRINA	/	Carcinoma epatocellulare	Risoluzione completa adr	Possibile
25	Adulto	M	Ospedalizz. o prolungamento ospedalizz.	SIMEPREVIR, SOFOSBUVIR	Furosemide, potassio canrenoato	Ascite, cirrosi epatica, stato confusionale	Risoluzione completa adr	Possibile
26	Anziano	F	Ospedalizz. o prolungamento ospedalizz.	RIBAVIRINA, SOFOSBUVIR	Aciclovir, bisoprololo fumarato	Flutter atriale	Miglioramento	
27	Anziano	M	Ospedalizz. o prolungamento ospedalizz.	DASABUVIR, OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR	Insulina lispro da dna ricombinante, lamivudina, lansoprazolo, sirolimus, tacrolimus cl	Appetito ridotto, letargia	Miglioramento	Probabile
28	Anziano	F	Altra condizione clinicamente rilevante	DASABUVIR, OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR	Metoprololo, omeprazolo	Anemia	Miglioramento	Possibile

#	Fascia d'età	Sesso	Criterio di gravità	Farmaci sospetti	Farmaci concomitanti	Descrizione ADR	Esito	Nesso di causalità*
29	Anziano	M	Ospedalizz. o prolungamento ospedalizz.	DASABUVIR,OMBITASVIR/PA RITAPREVIR/RIBAVIRINA	Repaglinide	Controllo inadeguato di diabete mellito	Risoluzione completa adr	Possibile
30	Adulto	M	Pericolo di vita	DASABUVIR,OMBITASVIR/PA RITAPREVIR/RIBAVIRINA	Atazanavir solfato, emtricitabina/tenofovir disoproxil	Ascite, iperbilirubinemia	Miglioramento	Possibile
31	Anziano	M	Ospedalizz. o prolungamento ospedalizz.	DASABUVIR, OMBITASVIR/PARITAPREVIR/ RITONAVIR	/	Ittero	Non disponibile	Probabile
32	/	F	Ospedalizz. o prolungamento ospedalizz.	DASABUVIR, OMBITASVIR/PARITAPREVIR/ RITONAVIR	Ribavirina	Ascite, trombosi della vena porta	Non disponibile	Possibile

*Il nesso di causalità viene attribuito attraverso l'algoritmo di Naranjo (uno degli algoritmi riconosciuti a livello internazionale), considerando le informazioni disponibili nella scheda inserita nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza presenti al momento della valutazione.