

Rapporto delle attività di Farmacovigilanza nella Regione Emilia-Romagna anno 2018



Foto di Laura Marzi dell'opera aggiudicata al *Concorso di idee AIFA, 2018*
"Il valore della Farmacovigilanza. Dal caso Talidomide alla sicurezza dei farmaci"

*A cura del
Centro Regionale di Farmacovigilanza dell'Emilia-Romagna
e-mail: farmacovigilanza@regione.emilia-romagna.it*

DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE

Petropulacos Kyriakoula - Direttore Generale

SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE

Luca Barbieri - Responsabile del Servizio

AREA FARMACO E DISPOSITIVI MEDICI

Valentina Solfrini - Dirigente Professional

Ester Sapigni - Responsabile Centro regionale di Farmacovigilanza

CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA (CRFV)

Ester Sapigni - Responsabile CRFV

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

Domenico Motola - Collaboratore presso Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC) – Unità Farmacologia, Università Bologna

Giulia Bonaldo - Collaboratore presso Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC) – Unità Farmacologia, Università Bologna

RESPONSABILI AZIENDALI DI FARMACOVIGILANZA DELLE STRUTTURE SANITARIE

(nell'anno 2018)

Simonetta Radici, AUSL Piacenza

Giovanna Negri, AUSL Parma

Sara Bologna, 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

Paolo Silimbani, IRST-IRCSS

Indice

Signal management – in sintesi	3
Analisi delle segnalazioni di sospette ADR nell'anno 2018 in Emilia-Romagna	5
1. Numerosità delle segnalazioni	5
2. La segnalazione on-line e la distribuzione per fonte del segnalatore	8
3. Distribuzione delle segnalazioni per caratteristiche anagrafiche	11
4. Classificazione delle segnalazioni per gravità ed esito	13
5. Classificazione delle segnalazioni per nesso di causalità	16
I farmaci oggetto delle segnalazioni	18
Segnalazioni di eventi avversi a seguito di vaccinazione	21
Le reazioni avverse ai farmaci e ai vaccini classificate secondo il <i>System Organ Class</i>	24
Segnalazioni di ADR da: errore terapeutico, abuso, misuso, uso off-label, sovradosaggio ed esposizione professionale	25
I progetti di farmacovigilanza attiva	25
Analisi dei segnali di sicurezza	27
TABELLA A - FARMACI SOSPETTI MAGGIORMENTE SEGNALATI	28
TABELLA B – VACCINI SOSPETTI MAGGIORMENTE SEGNALATI	30
Allegato 1. Algoritmo decisionale di Naranjo	31
Allegato 2. Algoritmo decisionale WHO	32

Signal management – in sintesi

Reazione avversa a farmaci o a vaccini

- Effetto nocivo e non voluto conseguente
1. all'uso **conforme** alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio
 2. agli usi **non conformi** alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, inclusi
 - il sovradosaggio
 - l'uso improprio
 - l'abuso del medicinale
 3. **agli errori terapeutici**
 4. **associato all'esposizione per motivi professionali**

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADR) elettroniche o cartacee elaborate e trasmesse da parte degli operatori sanitari¹ o dei cittadini in modo spontaneo o stimolato² sono oggetto di costante e continuo monitoraggio e costituiscono un'importante base di dati per le attività di farmacovigilanza (FV) in quanto consentono di rilevare potenziali segnali³ di allarme relativi all'uso dei medicinali (*signal detection*).

Le informazioni contenute nelle segnalazioni vengono gestite attraverso la rete locale di FV composta dal Centro regionale di farmacovigilanza (CRFV) e dai Referenti aziendali della farmacovigilanza (RAFV) per garantire, secondo Linee Guida fornite dall'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA), gli standard richiesti di qualità dei dati raccolti, la valutazione del *causality assessment* e il recupero di informazioni aggiuntive durante eventuali *follow-up* delle segnalazioni. Le attività del CRFV sono dettate dalla "Procedura operativa per le attività del Centro Regionale di Farmacovigilanza" - maggio 2019.

¹ Gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare, entro i tempi stabiliti e previsti dalla normativa vigente, qualsiasi sospetta ADR della quale vengono a conoscenza nella loro pratica professionale. Tempistica di segnalazione: 36 ore per i medicinali di origine biologica; 2 giorni per tutti gli altri medicinali.

² Confluiscono nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) le segnalazioni italiane di sospette reazioni avverse le segnalazioni spontanee, quelle provenienti da progetti di FV attiva, da studi osservazionali, da registri, da uso compassionevole e da usi speciali (non confluiscono nella RNF le segnalazioni provenienti da sperimentazioni cliniche di tipo interventistico).

³ Segnali: informazioni che derivano da una o più fonti (incluse fonti osservazionali o sperimentali) che suggeriscano l'esistenza di una nuova probabile associazione causale o un nuovo aspetto di una associazione nota conseguente a un intervento terapeutico e un evento o un gruppo di eventi correlati, siano essi avversi o favorevoli, e che siano stati valutati avere una sufficiente probabilità di correlazione da consigliare un'azione di verifica (Reg. 520/2012).

Dalle segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaci e vaccini che si verificano nella popolazione possono infatti emergere nuove informazioni sulla sicurezza dei prodotti non rilevate durante le fasi di sperimentazione che precedono l'autorizzazione.

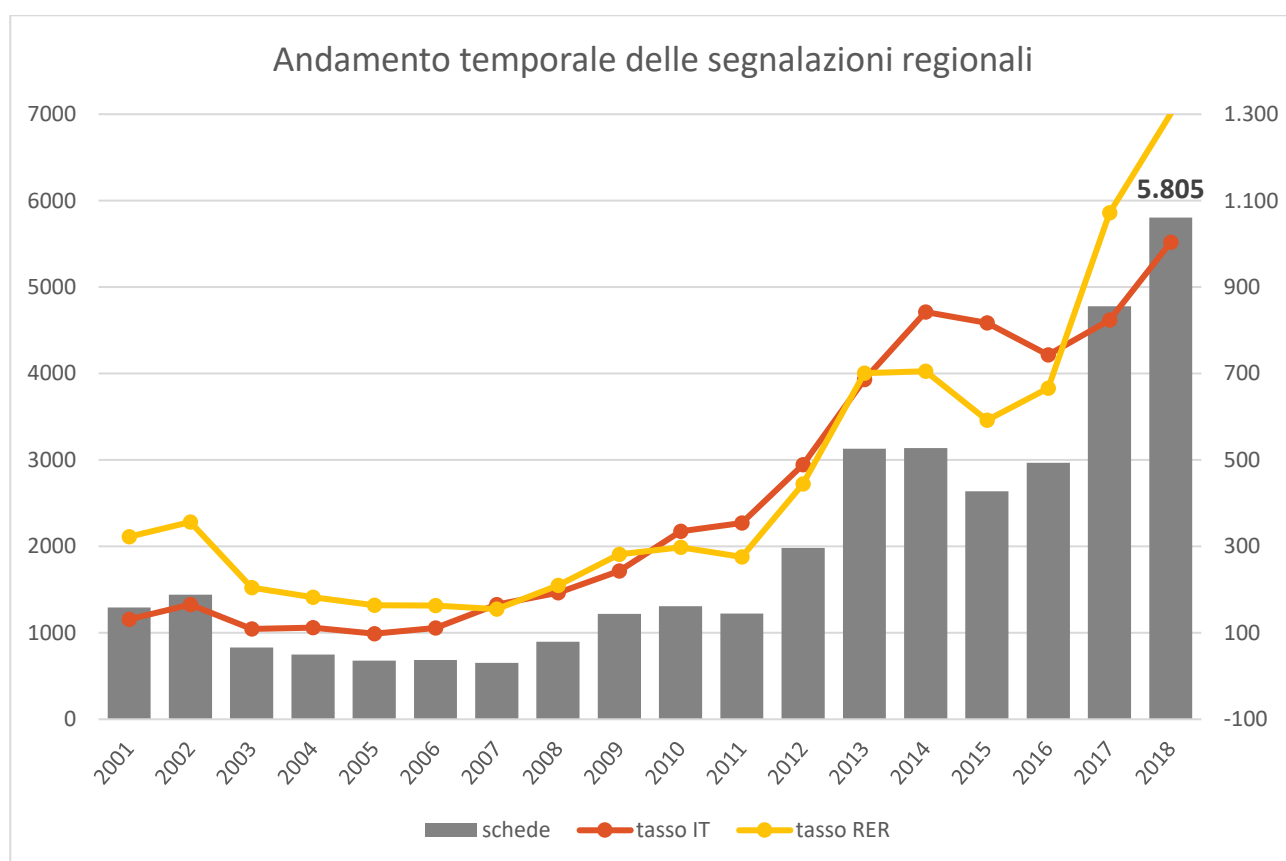
Le attività di farmacovigilanza sono pertanto finalizzate a valutare e a comprendere le informazioni sulla sicurezza dei farmaci e dei vaccini che emergono dalle segnalazioni di reazioni avverse al fine di garantire, da parte degli organismi centrali (Agenzia italiana del farmaco - AIFA, Pharmacovigilance risk assessment committee – PRAC, e Agenzia europea dei medicinali - EMA), un rapporto rischio/beneficio favorevole per i medicinali già in commercio e a prevenire problemi correlati all'uso dei medicinali, adottando appropriate azioni regolatorie (*signal validation, confirmation, assessment/recommendations*).

Analisi delle segnalazioni di sospette ADR nell'anno 2018 in Emilia-Romagna

1. Numerosità delle segnalazioni

Grazie alle numerose campagne di sensibilizzazione messe in atto negli anni presso le Aziende Sanitarie della regione Emilia-Romagna, il numero di segnalazioni di sospette ADR è incrementato (**Figura 1**), facendo registrare nell'anno 2018 un totale di 5.805 schede, pari a un tasso di 1.304,8 ADR ogni 1.000.000 di abitanti superiore a quello registrato nell'anno 2017 (1.073,1 ADR/1.000.000 abitanti).

Figura 1. Andamento delle segnalazioni in Emilia-Romagna e tasso di segnalazione per 1.000.000 ab

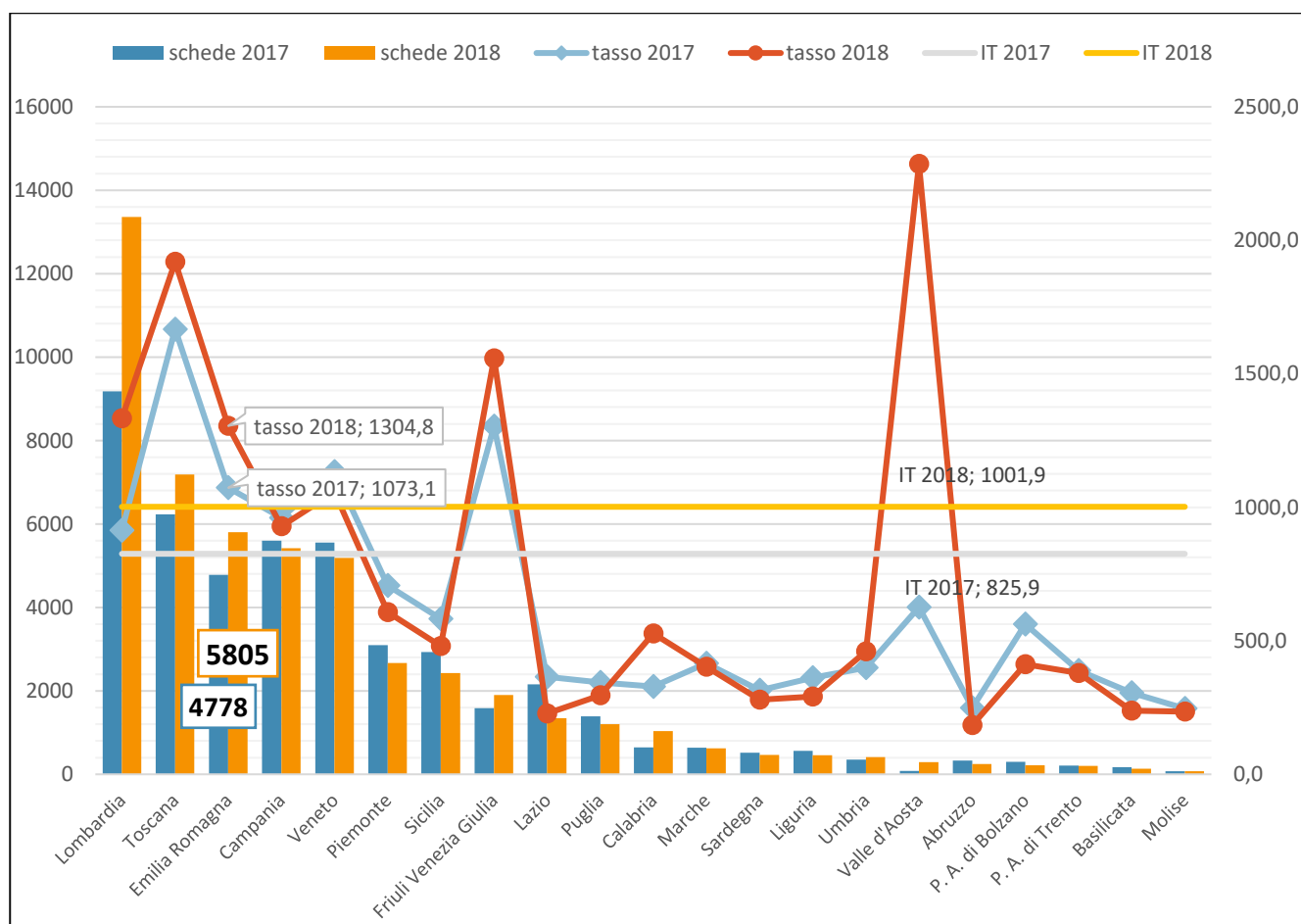


Le attività di sensibilizzazione hanno trovato stimolo e supporto principale nei progetti di farmacovigilanza attiva approvati da accordi sottoscritti tra Regione Emilia-Romagna e AIFA realizzati presso le Aziende sanitarie della regione che, tra i diversi obiettivi, avevano la promozione della cultura della farmacovigilanza e l'aumento delle segnalazioni di sospette ADR.

Nel contesto nazionale, l'Emilia-Romagna si colloca al terzo posto per numero assoluto di segnalazioni registrate in Italia nella RNF (**Figura 2**). Il tasso di segnalazione in Emilia-Romagna è superiore al dato medio nazionale sia nell'anno 2017 sia nell'anno 2018:

- anno 2017 Emilia-Romagna 1.073,1 vs Italia: 825,9 ADR/milione di abitanti
- anno 2018 Emilia-Romagna 1.304,8 vs Italia 1.001,9 ADR/milione di abitanti.

Figura 2. Distribuzione regionale vs Italia, 2018 - 2017, numeri assoluti, tasso per 1.000.000 di abitanti. Fonte: AIFA



Nota: 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 al denominatore la popolazione residente.

La **Tabella 1** riporta il numero di schede di segnalazione inserite in RNF nel 2018 da parte di ciascuna Struttura sanitaria della Regione Emilia-Romagna e la variazione percentuale rispetto all'anno precedente.

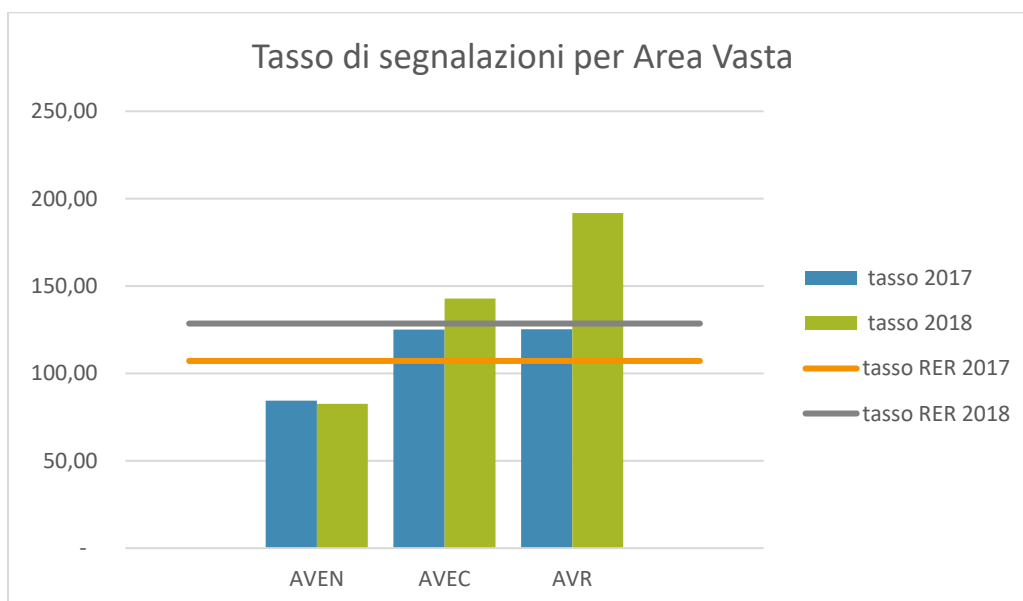
Seppur in alcune realtà il numero delle segnalazioni raccolte nel 2018 sia lievemente diminuito, a livello regionale si registra un +21% complessivamente e un +37% dei casi gravi (si ricorda che l'OMS ha fissato un gold standard di schede gravi pari ad almeno il 30% delle segnalazioni sul totale).

Tabella 1. Distribuzione segnalazioni per Struttura sanitaria

Struttura sanitaria	N segnalazioni 2017	N segnalazioni 2018	Var. % 2017/2018	gravi	%gravi	N vigifarmaco	% vigifarmaco	Segnalazioni x 100.000 ab 2018	Segnalazioni x 1.000 ricoveri
AUSL Piacenza	250	231	-7,60%	89	38,5%	166	71,9%	80,38	-
AUSL Parma	97	93	-4,12%	15	16,1%	66	71,0%	20,67	-
AUSL + Ex-AOSP Reggio Emilia	360	567	57,50%	86	15,2%	299	52,7%	106,25	-
AUSL Modena	412	421	2,18%	167	39,7%	130	30,9%	59,87	-
AUSL Bologna	566	584	3,18%	208	35,6%	340	58,2%	66,40	-
AUSL Imola	28	17	-39,29%	4	23,5%	4	23,5%	12,72	-
AUSL Ferrara	460	612	33,04%	175	28,6%	526	85,9%	175,85	-
AUSL Romagna	1.255	1.928	53,63%	825	42,8%	1.124	58,3%	171,17	-
ambito Ravenna	780	965	23,72%	356	36,9%	641	66,4%	246,03	-
ambito Forlì	89	133	49,44%	32	24,1%	115	86,5%	71,39	-
ambito Cesena	141	109	-22,70%	19	17,4%	43	39,4%	52,11	-
ambito Rimini	245	721	194,29%	418	58,0%	325	45,1%	212,89	-
Totale AUSL	3.428	4.453	29,90%	1.569	35,2%	2.655	59,6%	99,81	-
AOSP Parma	287	109	-62,02%	31	28,4%	86	78,9%	-	2,35
AOSP Modena	258	208	-19,38%	76	36,5%	151	72,6%	-	3,79
AOSP Bologna	376	374	-0,53%	160	42,8%	324	86,6%	-	6,03
AOSP Ferrara	250	311	24,40%	173	55,6%	217	69,8%	-	9,22
IRTS Meldola	155	232	49,68%	108	46,6%	232	100,0%	-	126,57
IOR	21	47	123,81%	5	10,6%	18	38,3%	-	2,86
Totale AOSP	1.347	1.281	-4,90%	553	43,2%	1.028	80,2%	-	5,95
CRFV	4	71		28	39,4%			-	-
Totale	4.779	5.805	21,47%	2.150	37,0%	3.683	63,4%	-	-

Accorpendo le segnalazioni per Area Vasta di appartenenza il maggior tasso di segnalazione è stato registrato per l'Area Vasta della Romagna, come riportato in **Figura 3**.

Figura 3. Distribuzione segnalazioni per Area vasta

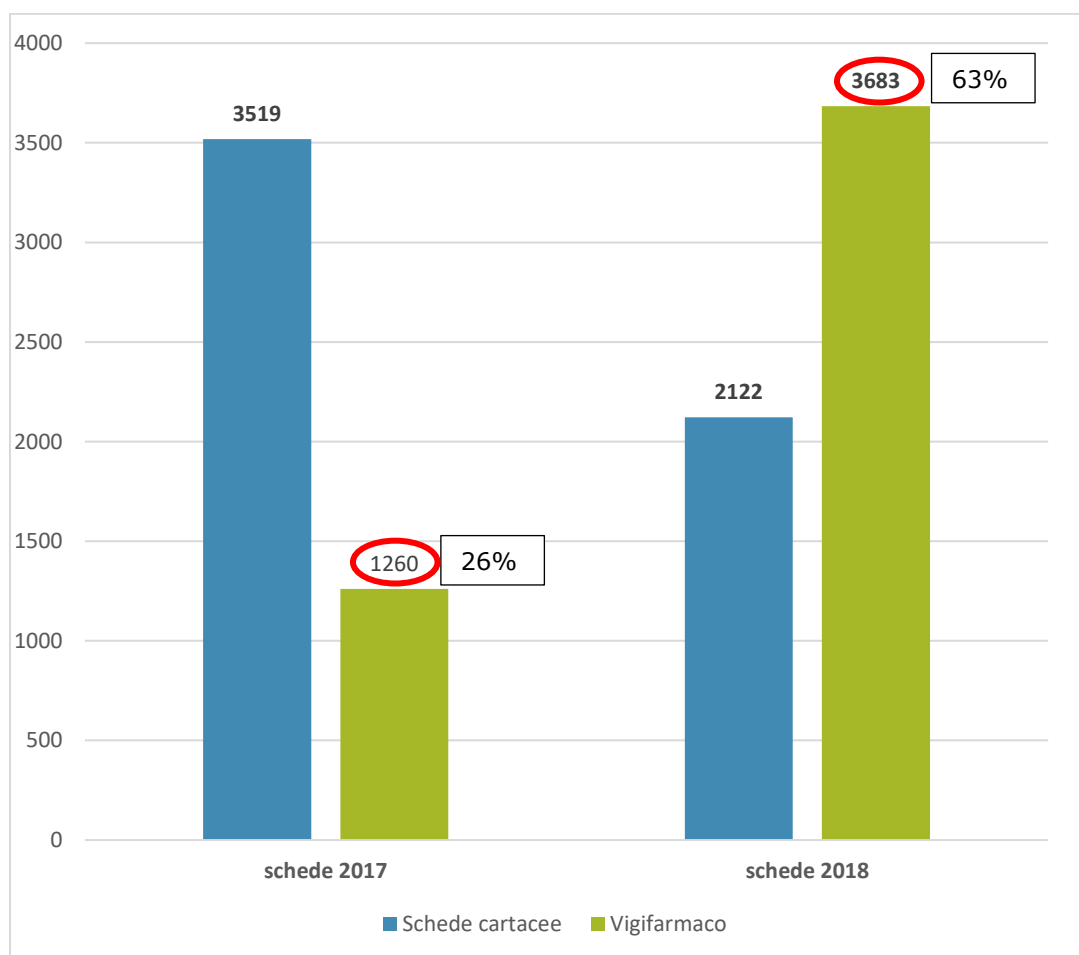


2. La segnalazione on-line e la distribuzione per fonte del segnalatore

Come riportato in **Figura 4**, il 63% (3.683) delle segnalazioni è stato compilato on-line tramite il portale Vigifarmaco, facendo osservare un netto incremento rispetto all'anno precedente. Il ricorso al sistema on-line per la segnalazione è stato fortemente promosso dal CRFV, in particolare per gli operatori sanitari in quanto è stato posto tra gli obiettivi alle Aziende sanitarie con deliberazione di Giunta regionale n. 830/2017.

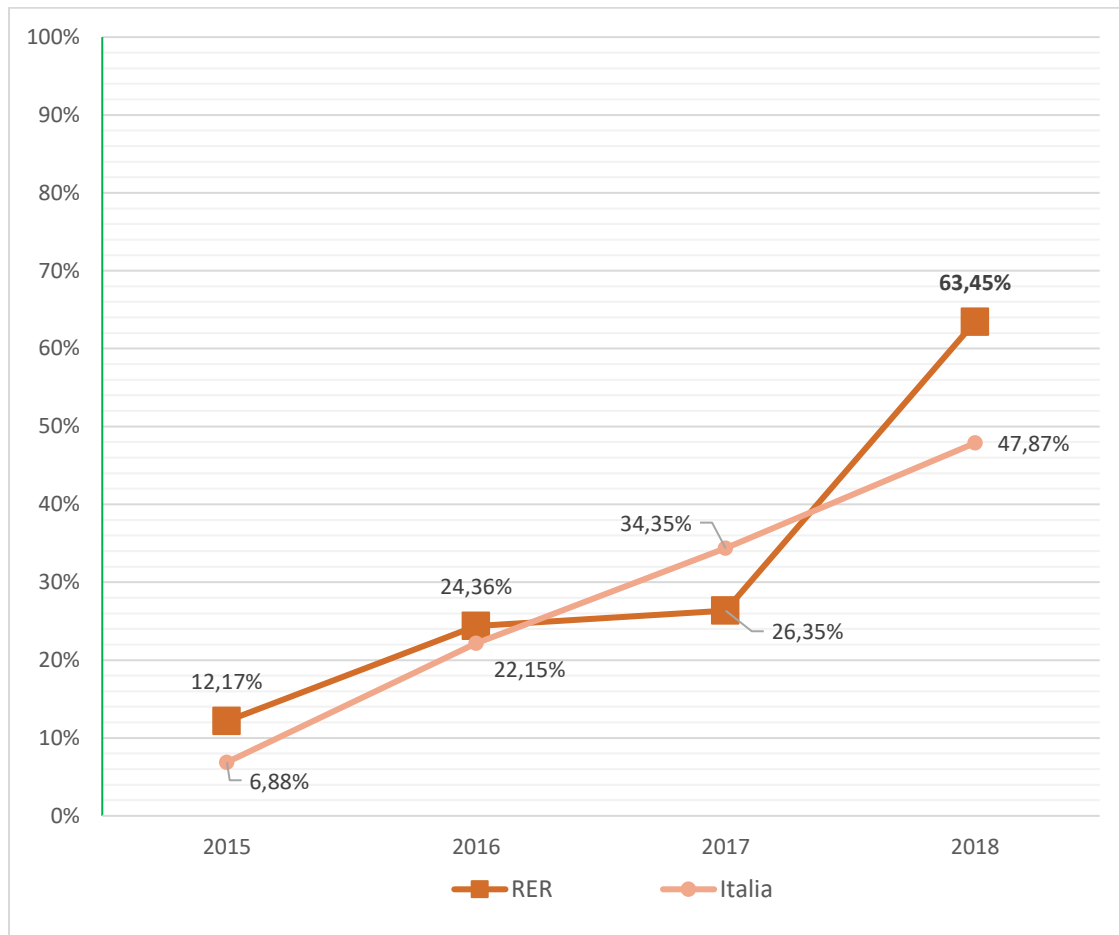
Tale sistema agevola l'attività dei RAFV poiché consente una migliore lettura del dato elettronico rispetto a quello cartaceo, ne facilita la validazione attraverso l'apposita codifica delle ADR secondo la terminologia MedDRA ed evita una nuova digitazione della segnalazione nella rete.

Figura 4. Confronto tra segnalazioni cartacee e trasmesse in modalità on-line tramite Vigifarmaco in Emilia-Romagna, 2018 vs 2017



L'impiego di Vigifarmaco è aumentato progressivamente negli anni, oltre che in Emilia-Romagna, anche nelle restanti regioni italiane a partire dal 2015 (**Figura 5**).

Figura 5. Andamento temporale della segnalazione on-line tramite Vigifarmaco a partire dall'anno 2015 fino al 2018 in Emilia-Romagna verso dato italiano



Tra le categorie di segnalatori che maggiormente hanno contribuito al sistema di farmacovigilanza, in analogia con il dato riscontrato negli anni precedenti, si annoverano i medici (**Figura 6 e Figura 7**), che rappresentano la categoria maggiormente coinvolta anche nel ricorso alla segnalazione on-line.

Dal confronto con l'anno 2017 si evidenzia un contributo sempre più crescente alla segnalazione apportato dai farmacisti ospedalieri, che spesso intervengono a supporto dei clinici nelle attività di segnalazione attraverso i progetti di farmacovigilanza attiva svolti all'interno delle Aziende sanitarie; minore rispetto l'anno precedente, seppur presente, è l'apporto fornito dai cittadini, tra i quali per la maggior parte vi sono i genitori di bambini vaccinati, spesso relativo a segnalazioni di reazioni locali in sede di somministrazione.

Figura 6. Fonte delle segnalazioni, 2018 vs 2017

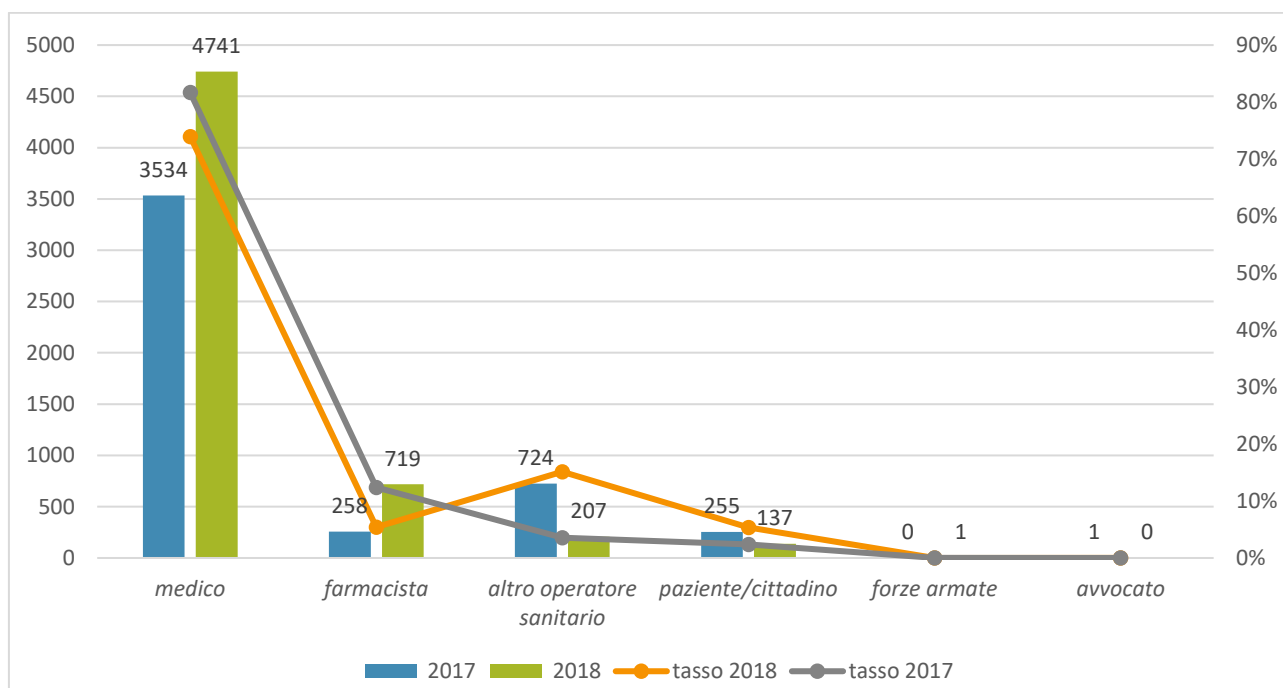
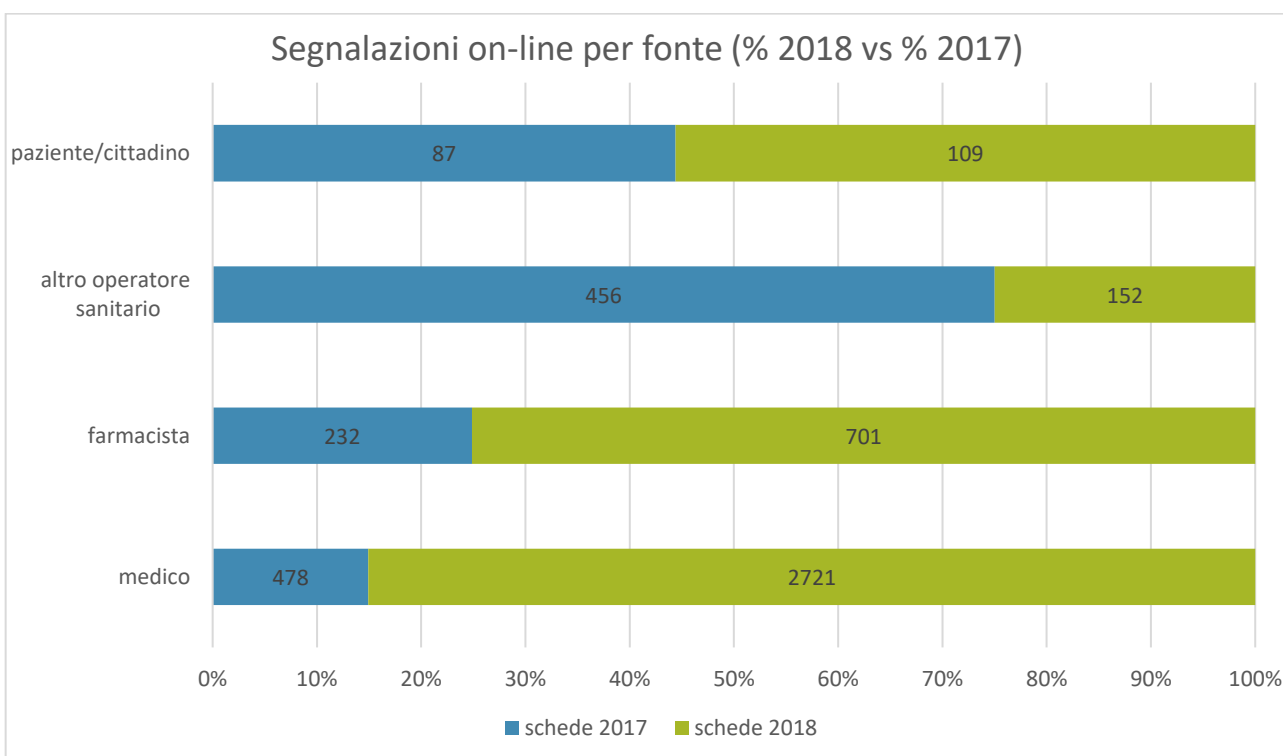


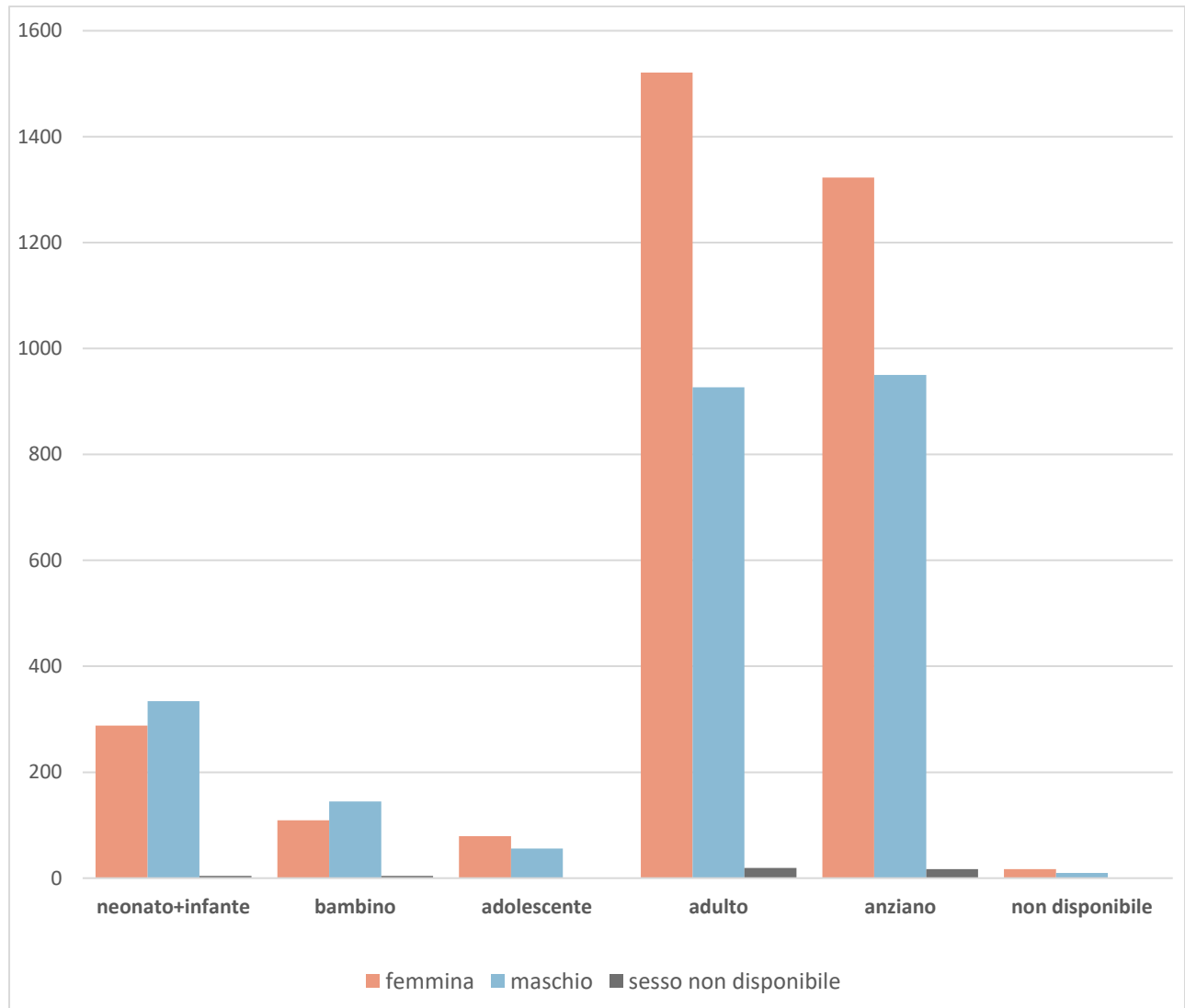
Figura 7. Utilizzo Vigifarmaco per fonte della segnalazione



3. Distribuzione delle segnalazioni per caratteristiche anagrafiche

La distribuzione delle segnalazioni per sesso e fascia d'età⁴ mostra, come atteso, che gli eventi si verificano soprattutto nella popolazione adulta e anziana, in particolare di sesso femminile (vedi **Figura 8**).

Figura 8. Distribuzione delle segnalazioni per sesso e fascia d'età



Le donne, secondo i dati dei rapporti OsMed, rappresentano il genere per cui si riscontra una maggiore prevalenza nel consumo di farmaci. I motivi possono essere diversi, ad

⁴ Fasce di età:

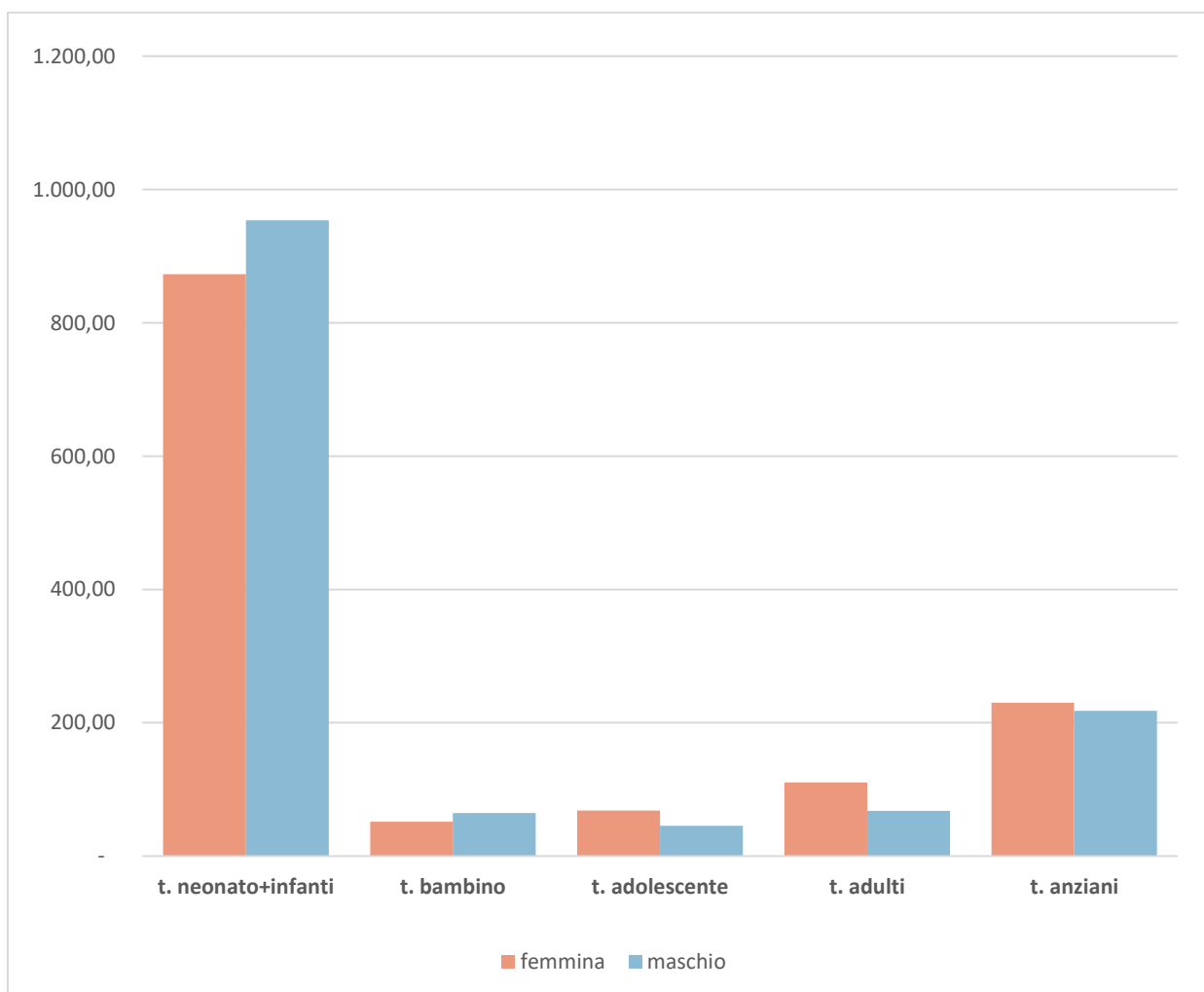
REPORTED AGE TERM	Age Group
Preterm, term, newborn	Neonate
27 days –12 months	Infant
12 months –11 years	Child
12-18 years	Adolescent
19 - 65 years	Adult
Over 66 years	Elderly

esempio: le donne si ammalano di più nonostante una migliore aspettativa di vita che le porta ad essere più numerose nella popolazione anziana acquisendo quindi anni di vita anche in disabilità; hanno eventi fisiologici diversi da quelli dell'altro sesso quali mestruazioni, gravidanza e menopausa; sono maggiormente vittime di violenza. Al contempo sono quelle sottorappresentate nei trial clinici che spesso non tengono conto delle differenze di genere di tipo farmacocinetico e farmacodinamico né dell'influenza di fluttuazioni ormonali e fasi del ciclo riproduttivo sulla risposta ai farmaci.

L'individuazione nella pratica clinica di ADR specifiche nella popolazione femminile potrebbe dunque giocare un ruolo a vantaggio della maggiore conoscenza dei dati di sicurezza nell'uso dei farmaci.

Rapportando le segnalazioni alla popolazione residente, il tasso calcolato su 100.000 abitanti, distinto tra maschi e femmine, risulta maggiore per la fascia d'età 0-2 anni (**Figura 9**); tale dato si correla al numero delle segnalazioni da vaccino che coinvolgono principalmente i pazienti pediatrici maggiormente esposti alle vaccinazioni, come da calendario vaccinale (vedi Figura 17).

Figura 9. Tasso segnalazioni per sesso e fascia d'età su popolazione residente *100.000 abitanti



4. Classificazione delle segnalazioni per gravità ed esito

Complessivamente, la maggior parte delle segnalazioni (n. 3.640; 63%) è stata classificata come non grave, mentre il 37% delle segnalazioni (n. 2.150) risulta come grave, principalmente dovute a reazioni avverse che hanno determinato una condizione clinica rilevante (57%) o l'ospedalizzazione (37%).

Tra i casi gravi, la maggior parte ha avuto come esito la risoluzione o il miglioramento della ADR segnalata; in 15 schede il dato relativo alla gravità non è stato reso disponibile. In **Figura 10** e **11** si rappresentano, rispettivamente, la distribuzione delle segnalazioni per gravità, criterio di gravità ed esito delle ADR.

Figura 10. Distribuzione segnalazioni per gravità e criterio di gravità

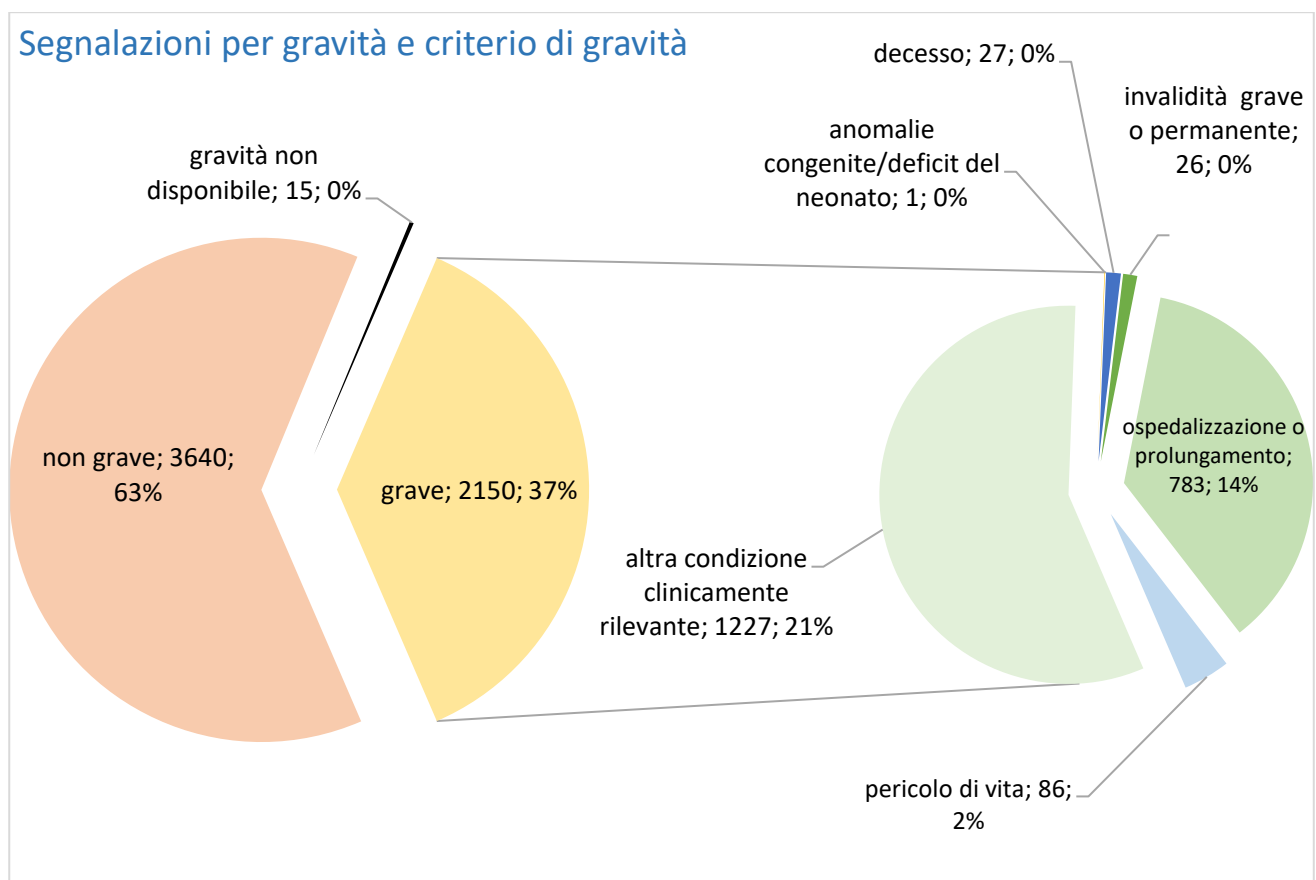
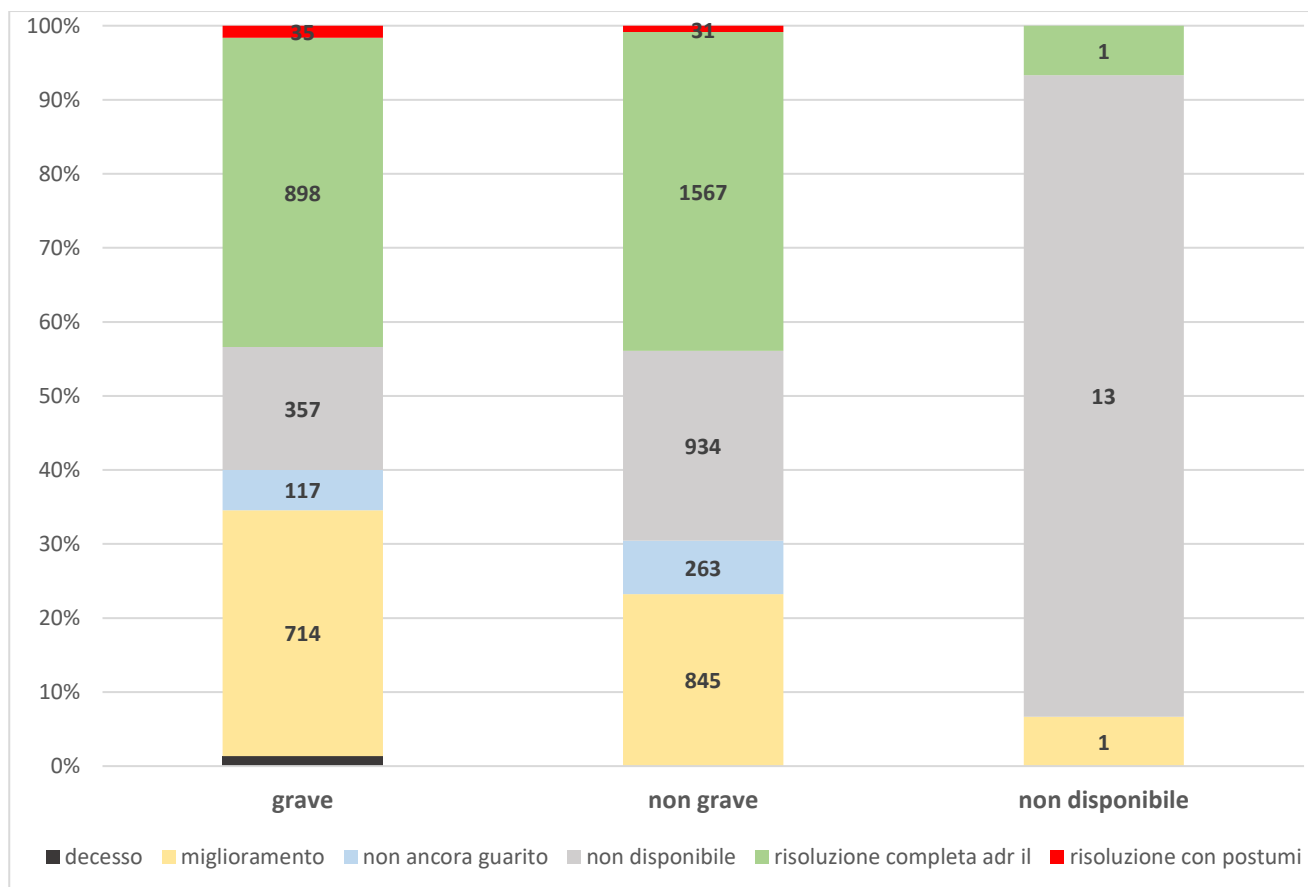
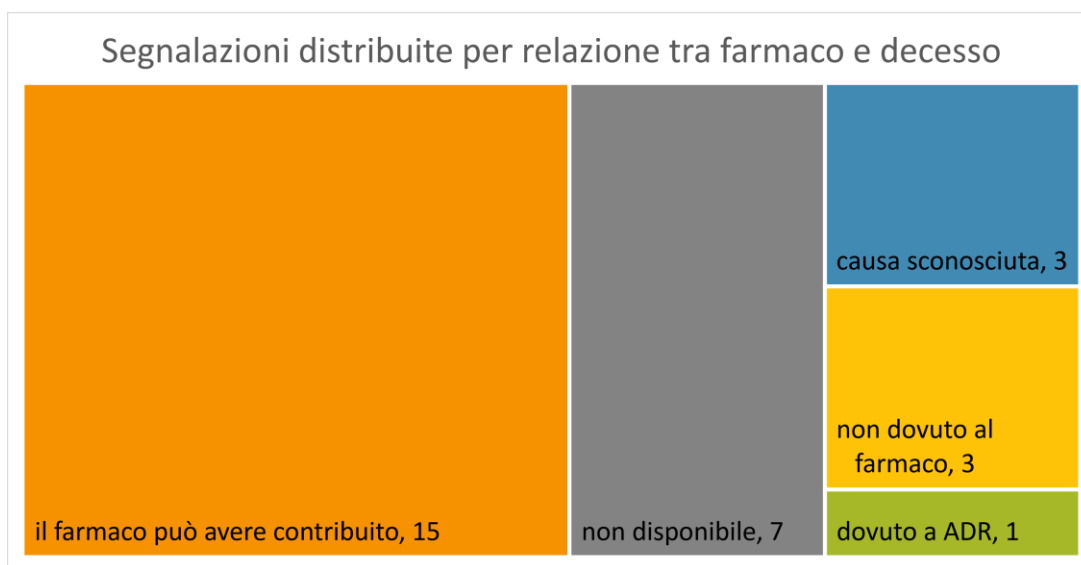


Figura 11. Distribuzione per esito delle segnalazioni ricevute gravi, non gravi e non disponibile



In totale, nell'anno 2018 sono stati segnalati 29 casi che hanno riportato come esito il decesso del paziente, nelle quali il campo relazione ADR decesso è stato compilato come rappresentato in **Figura 12**.

Figura 12. Relazione tra reazione avversa ed esito nei casi di decesso



- solo in 1 segnalazione è stato dichiarato l'esito "dovuto alla reazione avversa" (emorragia cerebrale massiva da terapia con anticoagulante orale in paziente di 84 anni);
- in 3 schede è stata selezionata, nel campo relazione farmaco-decesso, la voce "causa sconosciuta" (confermata dalla relazione clinica allegata alla segnalazione) che hanno riguardato:
 - un bambino di 9 anni deceduto per polmonite bilaterale produttiva di insufficienza respiratoria acuta e arresto cardiaco in paziente con infezione delle vie aeree associata a virus influenzale di tipo B trattato con unguento a base di mentolo/canfora/eucaliptolo/trementina essenza e concomitante cortisonico inalatorio e antinfiammatorio;
 - un bimbo di 6 mesi affetto da Sindrome di Down e cardiopatia congenita complessa (tetralogia di Fallot) deceduto per arresto cardiaco a diverse ore dalla somministrazione di una seconda dose di vaccino difterite/epatite b ricombinante/haemophilus influenzae b coniugato e adiuvato/pertosse acellulare/poliomelite inattivato/tetano e del vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato 13valente adsorbito. Caso valutato con nesso di causalità non correlabile alle vaccinazioni.
 - un paziente di 73 anni deceduto per progressione di fibrosi polmonare idiopatica in terapia con nintedanib;
- nelle 7 segnalazioni, in cui il campo relazione farmaco-decesso non risulta compilato, annoverano:
 - iperbilirubinemia e itterizia dopo tre settimane di terapia con sunitinib in un paziente con carcinoma renale, secondarismi polmonari e lesioni a livello epatico e addominale (eventi riportati nell'RCP del farmaco sospetto);
 - insufficienza respiratoria acuta e flutter cardiaco in una paziente con adenocarcinoma polmonare trattata con gefinitib (gli eventi respiratori sono riportati nell'RCP).
 - stato di shock emorragico secondario a emorragia digestiva in paziente di 90 anni in terapia con dabigatran, allettata e con plurime comorbidità;
 - insufficienza respiratoria in paziente di 74 anni in terapia con nintedanib per fibrosi polmonare idiopatica esacerbata
 - 1 caso di neutropenia febbrile a seguito di terapia con palbociclib (relazione clinica non reperibile poiché la paziente è deceduta in una struttura esterna -hospice- all'Azienda segnalatrice),
 - 2 schede inserite da parte di Aziende farmaceutiche, di cui si hanno poche informazioni disponibili;
- nelle restanti 15 segnalazioni, riferite a pazienti con età media di 77 anni, è stata selezionata la voce "il farmaco può aver contribuito", nelle quali i farmaci segnalati sono stati in 7 casi farmaci anticoagulanti (pazienti deceduti dopo la comparsa di eventi emorragici e/o cardiovascolari) e nei restanti casi farmaci antineoplastici (pazienti deceduti principalmente dopo la comparsa di insufficienze d'organo).

- in 3 segnalazioni è stato dichiarato esplicitamente dal segnalatore che l'*exitus* non era dovuto al farmaco.

Le segnalazioni dei casi di decesso provengono tutte da operatore sanitario, principalmente da medico.

5. Classificazione delle segnalazioni per nesso di causalità

La valutazione del nesso di causalità tra la reazione avversa e il farmaco o vaccino (coppia farmaco-reazione) permette di valutare la probabilità che un certo evento avverso sia in relazione alla terapia assunta dal paziente e viene effettuata da parte del CRFV, per tutte le segnalazioni classificate come gravi come previsto dalle linee guida AIFA, impiegando:

- per i farmaci l'algoritmo decisionale di Naranjo (Allegato 1). Categorie di nesso di causalità che possono emergere: correlazione dubbia, possibile, probabile o certa;
- per i vaccini l'algoritmo decisionale WHO (Allegato 2). Categorie di nesso di causalità che possono emergere: evento inclassificabile, non correlabile, indeterminato o correlabile alla somministrazione del vaccino.

Ogni segnalazione grave viene valutata sulla base delle informazioni disponibili nella scheda. Il risultato ottenuto tramite l'applicazione degli algoritmi risulta utile, soprattutto in fase di analisi dei segnali, poiché rappresenta un'informazione indicativa della forza di correlazione tra la reazione avversa e il farmaco/vaccino sospetto.

I termini '**certa** e **correlabile**' indicano che vi è un'associazione piuttosto forte tra l'ADR e il farmaco sospetto in funzione di: tempistiche di insorgenza, notorietà secondo quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, miglioramento alla sospensione e/o ricomparsa alla re-somministrazione, assenza di cause o spiegazioni alternative, conferma medica sulla base di elementi oggettivi.

Nelle categorie '**probabile, possibile, indeterminato e non correlabile**' vi rientrano, invece, tutti quei casi per cui esistono condizioni che possono predisporre all'insorgenza della ADR, nei quali non si può escludere la plausibilità biologica e vi sono fattori confondenti (ad esempio patologie concomitanti, fattori di rischio, altri farmaci) che potrebbero aver contribuito all'insorgenza della reazione.

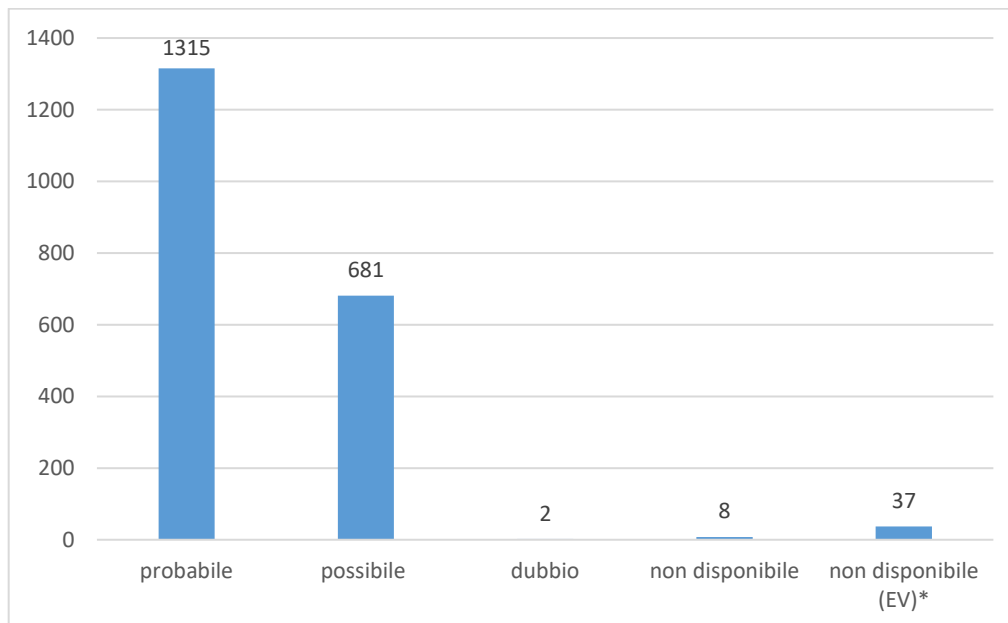
Una segnalazione risulta '**dubbia o inclassificabile**' quando mancano le informazioni minime per la valutazione o non sono presenti né una diagnosi né un evento avverso chiaramente definiti.

Nell'anno in esame, la valutazione del nesso di causalità è stata effettuata sul 98% delle schede gravi a farmaco e a vaccino, rispettando l'indicatore di performance

quantitativo attribuito al CRFV secondo la "Procedura operativa per le attività del Centro Regionale di Farmacovigilanza" - maggio 2019.

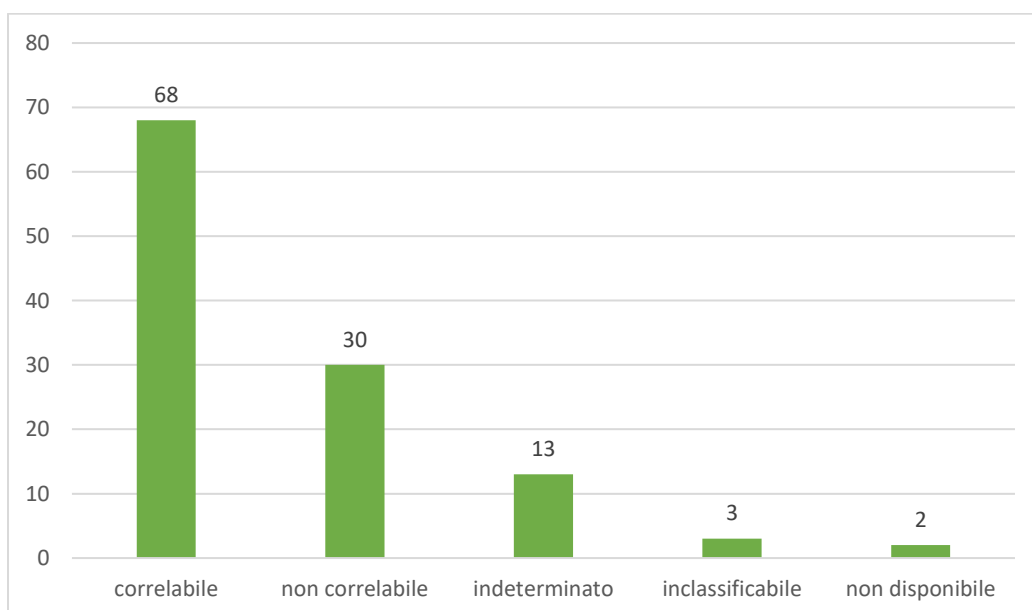
La distribuzione delle segnalazioni per nesso di causalità è rappresentata dalla **Figura 13** per i farmaci e dalla **Figura 14** per i vaccini.

Figura 13. Distribuzione delle segnalazioni per nesso di causalità – segnalazioni da FARMACI



* Per le 37 schede di segnalazione di ADR da farmaco provenienti da Eudravigilance (EV) non è stato valutato, come da procedura operativa CRFV, il nesso di causalità.

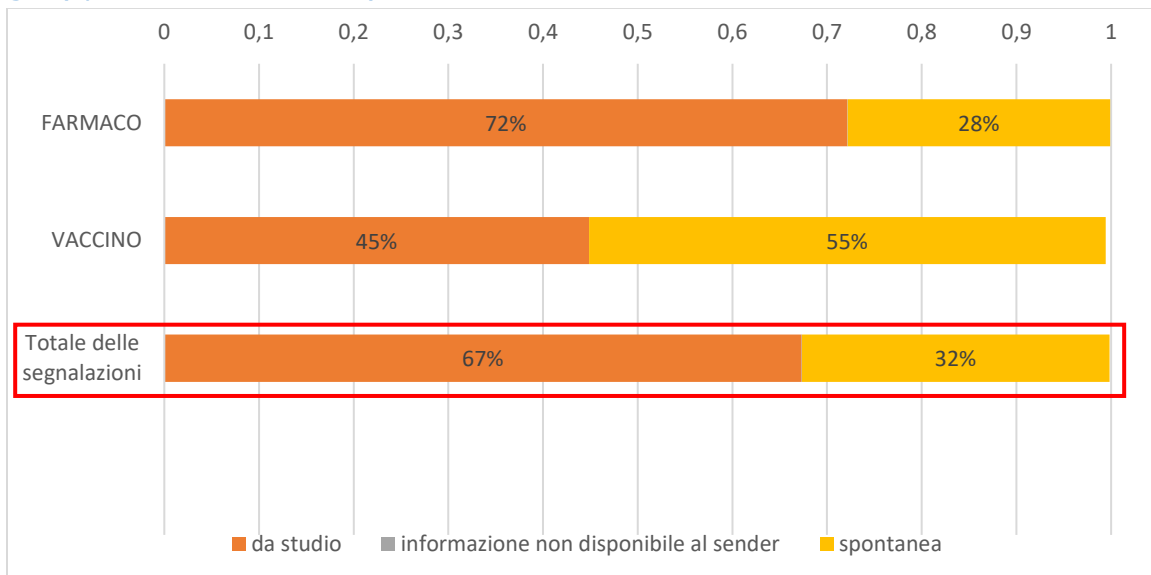
Figura 14. Distribuzione delle segnalazioni per nesso di causalità – segnalazioni da VACCINI



I farmaci oggetto delle segnalazioni

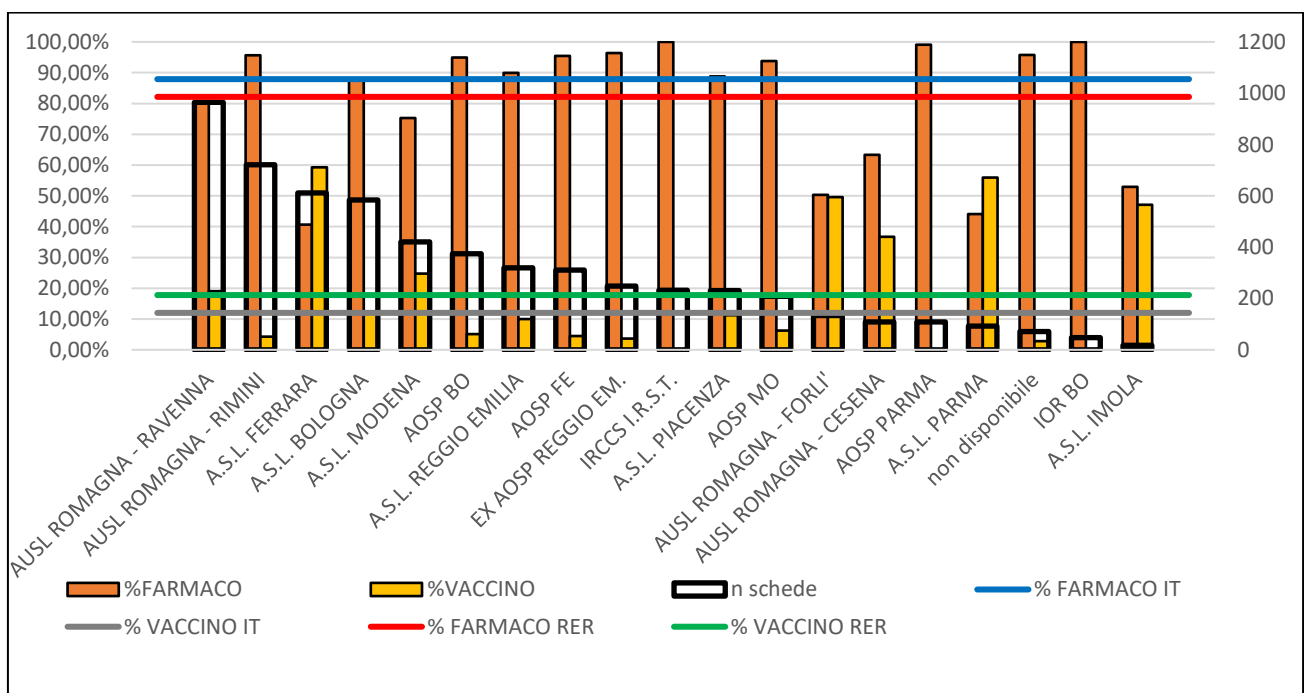
Complessivamente, il 67 % delle segnalazioni regionali raccolte nel 2018 riguarda i farmaci. In **figura 15** si rappresenta la percentuale delle segnalazioni relative a farmaci o a vaccini distinte in base al tipo di segnalazione (spontanea o da studio).

Figura 15. Percentuale delle segnalazioni da farmaco o da vaccino, distribuzione in base alla tipologia (spontanea o da studio)



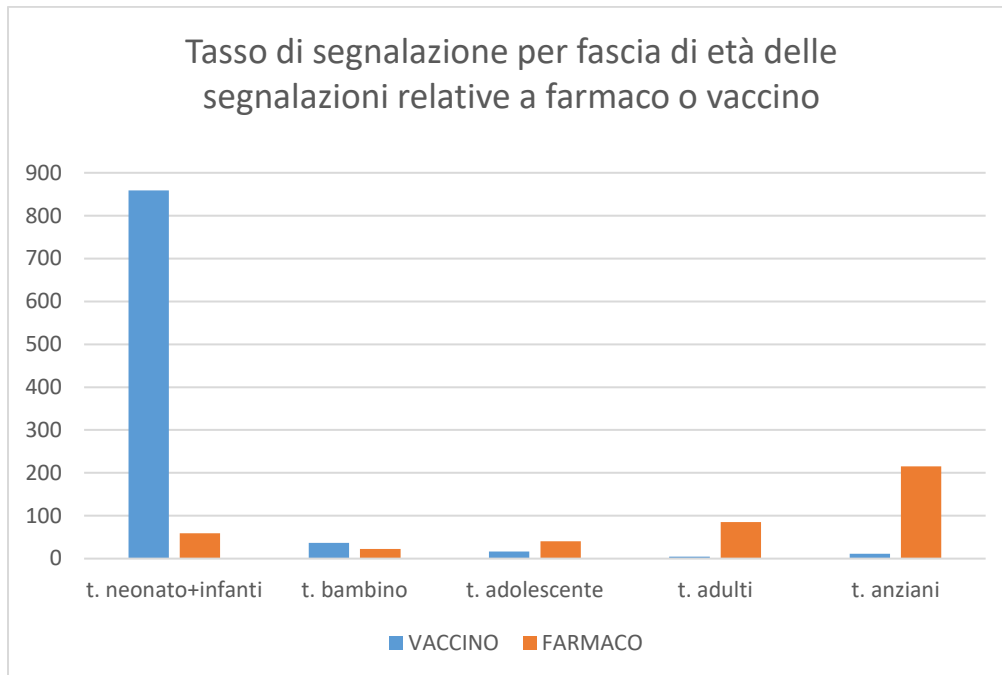
Nel grafico che segue si rappresenta la distribuzione in percentuale delle segnalazioni da farmaco o da vaccino per Struttura sanitaria (in ordine di numero complessivo segnalazioni), confrontandoli con i dati medi nazionali.

Figura 16. Percentuale di segnalazioni da farmaco o da vaccino, distribuzione per Struttura sanitaria



Analizzando le segnalazioni per fascia d'età (fasce di età riportate a pag. 11 del presente documento), la maggior parte di quelle relative a vaccino si attribuiscono come atteso nella popolazione pediatrica (Figura 17).

Figura 17. Tasso di segnalazione per fascia d'età (*100.000 ab) delle schede relative a farmaco o vaccino



I principi attivi maggiormente segnalati nell'anno sono stati: l'associazione amoxicillina/acido clavulanico (n. 285, di cui il 52% gravi, a cui si aggiungono 105 segnalazioni legate alla sola amoxicillina) e il warfarin (n. 139, di cui il 63% gravi). I due farmaci si confermano ai primi due posti in analogia agli anni precedenti. Al terzo e quarto posto si trovano letrozolo (n. 110, di cui il 12% gravi) e paclitaxel (n. 109, 48% grave).

Nella **Tabella A** in Appendice viene riportato il numero di volte in cui ciascun farmaco è stato segnalato come sospetto nell'anno 2018.

Per letrozolo l'85% delle segnalazioni è attribuibile a **farmaci equivalenti**, tuttavia le analisi periodiche di sicurezza condotto dal livello nazionale non hanno fatto emergere segnali di rischio associati a questi specifici farmaci. Tali dati potrebbero far supporre pertanto che le segnalazioni siano connesse all'obiettivo di consentire l'erogazione del farmaco brand (cfr. Circolare reg.le n. 18 del 2013).

Si coglie pertanto l'occasione per rassicurare i medici e i cittadini precisando che **la qualità dei medicinali equivalenti** viene verificata dagli organismi centrali adottando gli stessi criteri di valutazione utilizzati per i rispettivi medicinali di riferimento⁵.

⁵ http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/medicinali_equivalenti-qualita_sicurezza_efficacia.pdf

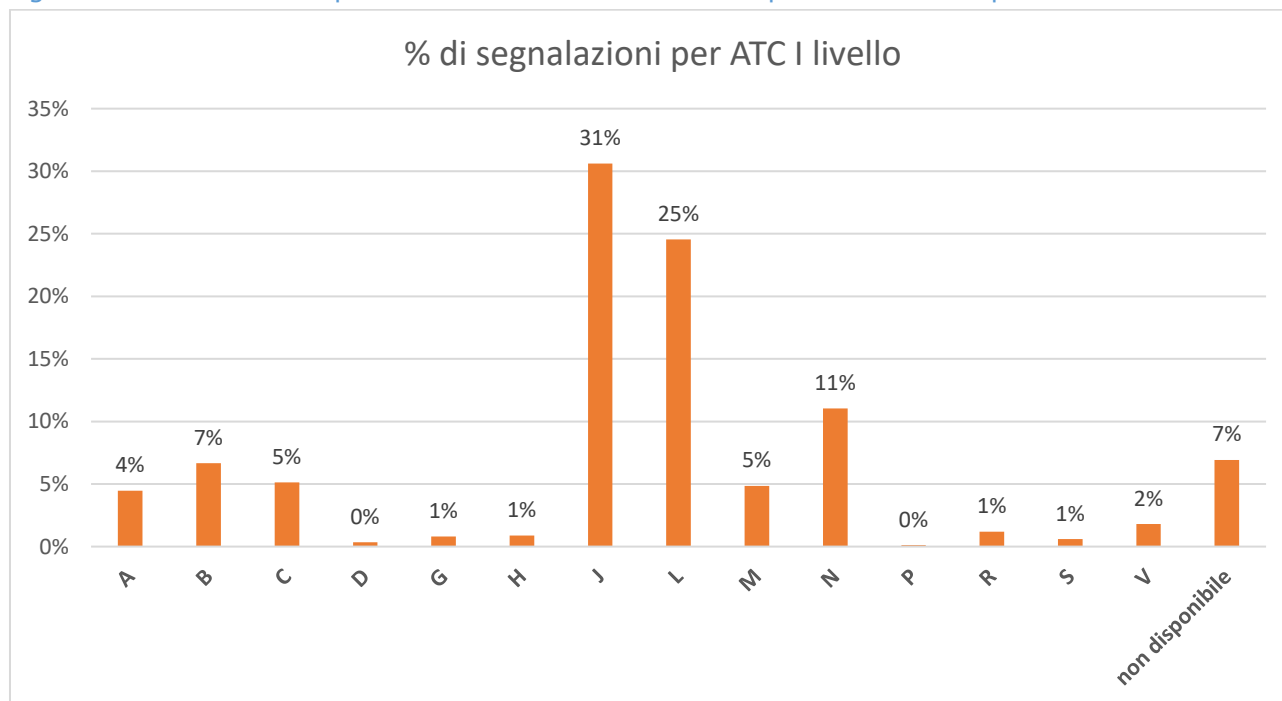
Le verifiche vengono condotte su due piani distinti: da una parte attraverso ispezioni alle officine di produzione dei principi attivi e del medicinale finito per valutarne la conformità alle *Good Manufacturing Practices (GMP)*⁶, dall'altra mediante attenti controlli della documentazione presentata nel dossier di registrazione.

Le GMP sono un insieme di procedure messe in atto dal fabbricante a partire dall'approvvigionamento delle materie prime fino al rilascio sul mercato di ciascun lotto del medicinale; prevedono controlli indipendentemente che si tratti di medicinali equivalenti o medicinali di marca durante tutte le fasi della produzione del prodotto finito, inclusa quella di confezionamento.

I controlli relativi alla qualità sono effettuati attraverso attività ispettive presso i siti di produzione dei medicinali e delle materie prime. Le ispezioni sono condotte dall'Ufficio Ispezioni GMP dell'AIFA, se la richiesta di Autorizzazione in commercio da parte della ditta produttrice viene presentata all'AIFA, oppure dai vari paesi membri dell'Unione Europea (Italia inclusa) se vengono seguita procedura di registrazione denominate di mutuo riconoscimento (MR) o decentrate (DC).

Analizzando le segnalazioni per raggruppamento dei farmaci secondo la classificazione ATC primo livello, in analogia a quanto osservato negli anni precedenti, il maggior numero di segnalazioni è relativa ai farmaci antimicrobici per uso sistemico (ATC J – che comprende i vaccini) e gli antineoplastici e immunomodulatori (ATC L), **Figura 18**.

Figura 18: distribuzione per ATC di I livello dei farmaci riportati come sospetti



⁶ Direttiva 2003/94/CE della Commissione dell'8 ottobre 2003, che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione. La direttiva è stata recepita in Italia col Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219. Norme di Buona Fabbricazione (in lingua inglese Good Manufacturing Practice, GMP).

Relativamente ai farmaci oncologici, caratterizzati spesso da dati di tossicità importanti anche difficilmente eliminabili perché connaturati al loro meccanismo d'azione, prodotti talvolta approvati dall'Agenzia europea dei medicinali tramite procedure accelerate in considerazione della rilevanza delle patologie per le quali sono stati sviluppati e dei dati emersi dagli studi registrativi – sono di particolare rilievo i dati di sicurezza che emergano dalla *real word clinical practice*, importanti informazioni che possono integrare quanto emerso dagli studi registrativi.

Nell'anno 2018, n. 1.222 segnalazioni hanno riguardato farmaci oncologici delle classi ATC L01 e L02, di cui 510 (42%) riportate come gravi e 1.050 (86%) scaturite dal progetto regionale di Farmacovigilanza attiva in campo oncoematologico (acronimo POEM).

La maggior parte delle segnalazioni attribuibili a farmaci oncologici delle due classi ATC in analisi (1.021, 84%) sono state trasmesse attraverso Vigifarmaco.

Tra i farmaci oncologici più segnalati ci sono principi attivi di non recente comparsa sulla scena clinica tra cui i composti del platino paclitaxel (109 casi) e oxaliplatino (n. 97), a seguire letrozolo (n. 110), gemcitabina (n.65), anastrozolo (n. 57), capecitabina (n. 50). Le reazioni avverse più segnalate per le due classi ATC (L01 e L02) sono state astenia (60), neutropenia (53), diarrea (49), nausea (49), trombocitopenia (42), piressia (35) e parestesia (32).

Tra i nuovi farmaci onco-ematologici target therapy o immunoterapici più segnalati (con una frequenza maggiore a 20) si annoverano: palbociclib (42), nivolumab (36), bevacizumab (28), rituximab (25), trastuzumab (25), cetuximab (24), pembrolizumab (23), ibrutinib (22) e sunitinib (20).

Segnalazioni di eventi avversi a seguito di vaccinazione

Le segnalazioni di eventi avversi a seguito di vaccinazione riguardano prevalentemente soggetti di età compresa tra 0 e 17 anni: 785 segnalazioni in età pediatrica pari al 76% sul totale delle schede da vaccino (1.032) e pari a un tasso di 10,4 schede di segnalazione ogni 10.000 dosi di vaccino su un totale di 755.153 di dosi vaccinali somministrate (il dato dell'anno 2017 era pari a 6,5 segnalazioni ogni 10.000 dosi di vaccino somministrato).

Le segnalazioni classificate come gravi nei soggetti 0-17 anni sono state 82, pari a un tasso di 1,1 ogni 10.000 dosi somministrate (nell'anno 2017 il dato era pari a 1,2 segnalazioni ogni 10.000 dosi somministrate).

Di tali 82 segnalazioni gravi, quelle correlabili alla vaccinazione sono 53 e riguardano prevalentemente eventi quali piressia/iperpiressia, vomito, diarrea, eruzioni cutanee, convulsioni febbrili, pianto, ipotonia e crisi convulsive.

L'aumento nel 2018 del numero delle segnalazioni rispetto all'anno precedente è da considerare in relazione all'introduzione in calendario di nuove vaccinazioni

(meningococco B, varicella e rotavirus), sorvegliate con maggiore attenzione dagli operatori sanitari. In generale, si è registrata comunque un'aumentata sensibilizzazione sia degli operatori sanitari sia dei cittadini alla segnalazione di eventi avversi, fortemente incoraggiata dal progetto di vaccinovigilanza attiva condotto nel corso dell'anno 2018 che, sebbene abbia coinvolto un solo distretto vaccinale, ha trovato un'ampia adesione da parte dei genitori dei bambini vaccinati.

Di seguito un focus sugli eventi avversi di maggiore rilevanza clinica occorsi nei soggetti 0-17 anni.

Sono 7 i casi, riportati come gravi, di **convulsione febbrile** (di cui 5 correlabili mentre per 2, sulla base di quanto riportato nelle segnalazioni, non è stato possibile determinarne la correlazione con la vaccinazione); tutti si sono risolti senza postumi.

Dei 5 casi correlabili a vaccino, 3 sono dovuti a crisi convulsiva, di cui solo uno associato a iperpiressia, a seguito di vaccinazione con: MPR e DTaP-IPV (1 caso; esito: miglioramento al momento della segnalazione), MPRV (1 caso; esito: risoluzione completa) e meningococco B (1 caso; esito miglioramento al momento della segnalazione).

Il vaccino con più segnalazioni è l'**esavalente** (250 segnalazioni) di cui il 95,2% (n. 238 schede) non gravi e solo il 2% (5 segnalazioni) gravi e correlabili, tutte con risoluzione completa; corrispondono rispettivamente a un tasso generale di segnalazione di 25,6 casi su 10.000 dosi e a un tasso di segnalazione specifico di reazioni gravi e correlabili di 0,5 casi ogni 10.000 dosi.

Gli eventi avversi riportati come gravi e correlabili sono stati: 4 di piressia, 1 di apnea, 1 di bradicardia, 1 di diarrea, 1 di eruzione cutanea, 1 di eruzione cutanea maculo-papulare, 1 di vomito, 1 di vomito a getto.

Le segnalazioni registrate nella Rete nazionale di Farmacovigilanza per il vaccino contro **meningococco B** (MENB) sono state in totale 243, di cui 88,5% non gravi che corrispondono a un tasso generale di 15,1 segnalazioni/10.000 dosi, mentre l'8,2% (20 schede) sono risultate gravi e correlabili con un tasso di segnalazione pari a 1,2 /10.000 dosi. Fra queste ultime, gli eventi avversi più segnalati sono stati: 12 eventi di piressia/iperpiressia, 6 eventi di ipotonia, 2 convulsioni febbrili e 1 crisi convulsiva. Tutti i casi si sono risolti completamente o con il miglioramento delle condizioni cliniche del paziente; in un unico caso gli eventi avversi (diarrea e melena) non si sono risolti al momento della segnalazione.

Le segnalazioni registrate per il vaccino **pneumococcico coniugato 13-valente** sono 238 di cui il 95,4% non gravi; 6 le schede gravi e correlabili hanno riportato tutte esito di risoluzione e come evento avverso più frequente la piressia. Il tasso complessivo di segnalazione del vaccino pneumococcico coniugato 13-valente è stato di 24,7 casi ogni 10.000 dosi vaccinali, mentre quello specifico per eventi gravi e correlabili è stato di 0,6 casi ogni 10.000 dosi di vaccino somministrate.

Il tasso di segnalazioni 2018 (espresso in numero di schede di segnalazione/10.000 somministrate) per il vaccino contro il **rotavirus** è stato quello più alto registrato tra le diverse classi dei vaccini: 43,2 casi ogni 10.000 dosi somministrate, ma quello calcolato sulle sole reazioni gravi e correlabili risulta inferiore e pari a 1,7 casi ogni 10.000 dosi somministrate.

Nelle 174 schede pervenute in cui è presente il vaccino contro il rotavirus, il 74% ha riguardato la somministrazione di almeno 3 vaccini, mentre solo il 9% delle schede è stato relativo al solo specifico vaccino come unico sospetto.

Delle 174 segnalazioni, 163 non sono risultate gravi e solo 7 (il 4,02%) sono state giudicate come gravi e correlabili alla somministrazione del vaccino. Di queste ultime, 3 casi hanno riguardato la sola somministrazione del vaccino contro il rotavirus, 1 caso rotavirus e MENB e 3 rotavirus + pneumo-con13 + esavalente.

Nelle segnalazioni per solo vaccino per rotavirus le reazioni gravi e correlabili, sono state indicate reazioni prevalentemente a carico dell'apparato gastro-intestinale, tutte risolte: diarrea 2, dolore addominale 2, ematochezia 1, piressia 1.

Le segnalazioni relative al vaccino contro **morbillo/parotite/rosolia/varicella** sono state 89 in totale, di cui 11 (il 12,4%) riportate come gravi e correlabili; fra queste, vi sono stati: 7 reazioni di piressia/iperpieressia, 3 reazioni di vomito, 2 eventi di convulsione febbrile; 1 crisi convulsiva. Tra gli eventi gravi vi sono due casi di trombocitopenia ed ecchimosi confermati dagli esami di laboratorio. Tutti questi eventi risultavano risolti o in miglioramento al momento della segnalazione.

Il vaccino contro **morbillo/parotite/rosolia** ha fatto registrare 64 segnalazioni (con tasso segnalazione generale di 12,9/10.000 dosi) di cui 7 (il 10,9%) gravi e correlabili, con tasso specifico pari a 1,4/10.000 dosi, di cui: 2 crisi convulsive, 1 cianosi, 1 convulsione febbrile, 1 crisi convulsiva tonico-clonica generalizzata, tutte risolte, più un caso di porpora vasculitica in cui l'esito non è stato specificato. Le segnalazioni relative al vaccino contro la sola **varicella** sono state 5 (con un tasso di segnalazione generale di 2,1 casi ogni 10.000 dosi somministrate) di cui nessun caso riportato come grave. Le segnalazioni da vaccino contro l'infezione da Papilloma Virus Umano (**HPV**) registrate nel 2018 sono state 9 di cui 3 riportate come gravi (tutte riguardanti il vaccino a 9 componenti) e di queste solo 2 correlabili alla vaccinazione: un caso di reazione vaso vagale e uno di astenia, cefalea, piressia.

Nella fascia d'età degli adulti e anziani, sono state 48 le segnalazioni da vaccinazione antiinfluenzale, di cui tra le schede gravi solo 2 correlabili e riconducibili a eventi quali febbre e malessere generalizzato, delle quali 1 con miglioramento dei sintomi al momento della segnalazione e 1 con risoluzione completa.

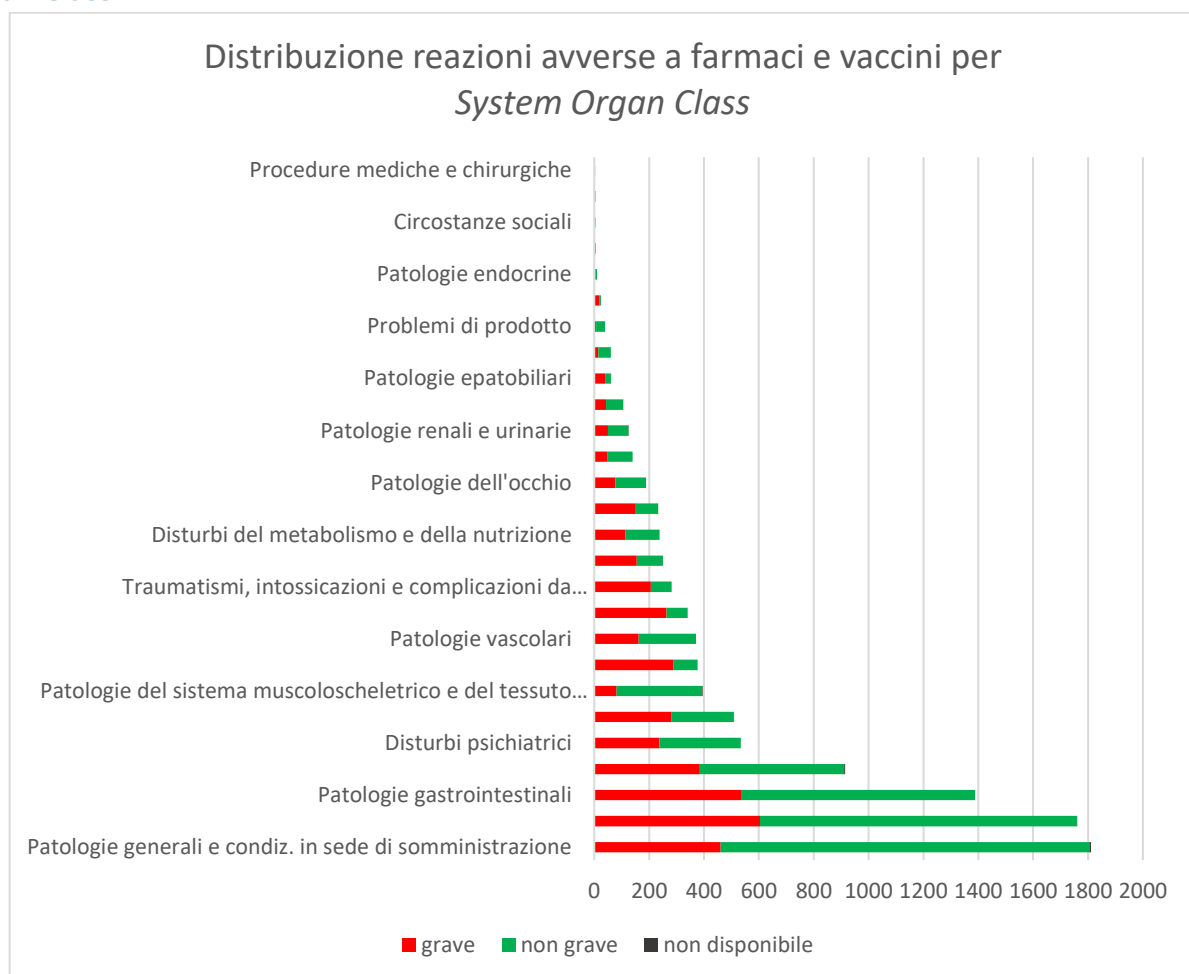
Nella stessa fascia d'età, le segnalazioni da vaccino anti-pneumococcico, raccomandato negli over 65 anni, sono state 94, di cui tra i casi gravi 5 correlabili riguardanti reazioni di ipersensibilità.

Le reazioni avverse ai farmaci e ai vaccini classificate secondo il *System Organ Class*

Relativamente alle reazioni avverse segnalate sia a farmaco sia a vaccino, la **Figura 19** mostra il numero assoluto di reazioni riportate nelle segnalazioni delle ADR gravi e non gravi pervenute nell'anno 2018 raggruppate per classificazione di I livello gerarchico della terminologia MedDRA⁷, il *System Organ Class* – SOC.

Le reazioni avverse più frequenti, come atteso, sono riconducibili alla SOC "patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" (n. 1.811) riconducibili soprattutto a piressia, astenia, malessere, inefficacia del farmaco; seguita da "patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" pari a 1.761, legate prevalentemente a reazioni di ipersensibilità cutanea; "patologie gastrointestinali", di cui le ADR più frequenti sono nausea, vomito, diarrea, dolore addominale; "patologie del sistema nervoso", riferite soprattutto a cefalea, parestesia, sonnolenza, capogiro.

Figura 19: Distribuzione del numero di ADR gravi e non gravi secondo classificazione per *System Organ Class*



⁷ MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities: dizionario medico utilizzato anche per la codifica delle reazioni avverse descritte in una segnalazione di reazione avversa a farmaco o a vaccino.

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

Delle segnalazioni raccolte nell'anno 2018, 69 casi – pari all'1,2 % del totale delle segnalazioni - hanno riguardato reazioni avverse verificatesi a seguito di errore terapeutico e i farmaci più frequentemente coinvolti sono stati: insulina (7 schede), a seguito di scambio di prodotto o sovradosaggio, amoxicillina/acido clavulanico (8), atorvastatina (6), acido acetilsalicilico (6), ramipril (5), paroxetina (4).

Solo il 38% (n. 26) delle segnalazioni da errore terapeutico è stato correttamente inserito nella RNF, ossia riportano sia il *Preferred Term* relativo ad errore, unitamente all'indicazione delle reazioni avverse verificatesi, sia la specifica nel relativo campo strutturato.

Le segnalazioni relative ad abuso/uso improprio sono state 165 e nella maggior parte i farmaci sospetti appartengono alla classe delle benzodiazepine e degli antidepressivi.

Le schede legate a overdose sono state 155, in cui warfarin, furosemide e bisoprololo sono stati i principi attivi maggiormente segnalati

I casi di ADR nell'uso off-label dei farmaci sono stati 35, dei quali 32 da interazione farmacologica e 2 da esposizione professionale.

I progetti di farmacovigilanza attiva

Nel corso del 2018 sono proseguiti e si sono conclusi i lavori inerenti i progetti biennali di FV attiva - sia di livello regionale sia multiregionale - finanziati con fondi AIFA 2010-2011 e descritti in **Tabella 3**.

I progetti hanno messo in rilievo la partecipazione a livello locale degli operatori sanitari e, oltre agli obiettivi specifici e peculiari di ogni singolo progetto - tra i quali il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva, la rilevazione di potenziali interazioni farmacologiche, la prevenzione di ADR potenzialmente evitabili ecc. - tutti hanno contribuito in modo importante a incrementare il numero di segnalazioni registrate per la nostra Regione nella RNF.

Per ciascun progetto i farmacisti facilitatori dedicati hanno svolto un ruolo chiave nell'intervenire a supporto dei clinici dei vari setting clinici interessati, nel sensibilizzare e affiancare tali professionisti sanitari nella segnalazione e nell'uso della piattaforma di segnalazione on-line.

Tabella 3. 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 Pronto Soccorso	Analizzare gli accessi in Pronto Soccorso attribuibili a reazioni avverse a farmaci non prevenibili e derivanti da errori di terapia (prevenibili), attraverso l'implementazione di strumenti di rilevazione delle ADR/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 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 alla segnalazione con particolare riferimento alla necessità dell'ottimizzazione della terapia.	AUSL Bologna
VIGIFARMACOVAX 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. Coinvolgere attivamente i genitori nel contatto con gli operatori sanitari tramite l'utilizzo di SMS e – per la componente 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
STRUTTURE RESIDENZIALI Uso appropriato e sicuro dei medicinali nei pazienti anziani in ambito territoriale o istituzionalizzati in case di residenza per anziani	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)

Analisi dei segnali di sicurezza

Tra le attività di farmacovigilanza in capo ai CRFV vi è la collaborazione con AIFA sulle attività relative alle analisi periodiche dei segnali di sicurezza.

L'attività di analisi svolta dai CRFV consiste nelle valutazioni delle coppie farmaco-reazione segnalate in un semestre di riferimento, mirate a evidenziarne la notorietà, la plausibilità biologica alla luce delle evidenze cliniche, la frequenza e la disproporzionalità statistica attraverso il calcolo del rapporto proporzionale di segnalazione (*Proportional Reporting Ratio*, PRR).

Il PRR è un rapporto che viene utilizzato per calcolare la misura in cui un particolare evento avverso è stato segnalato in associazione a un farmaco specifico rispetto alla frequenza con cui lo stesso evento avverso è riportato per tutti gli altri farmaci.

Le valutazioni da parte dei CRFV seguono una programmazione condivisa con il Gruppo di Lavoro istituito presso AIFA, sia per quanto riguarda i dati nazionali sia per quelli europei raccolti in EudraVigilance.

Relativamente ai farmaci del Gruppo ATC C – Cardiovascolare e ai vaccini contro il meningococco, le cui analisi competono al CRFV dell'Emilia-Romagna, non sono emersi, nel corso del 2018, potenziali nuovi segnali di sicurezza.

Tutti i segnali proposti dai CRFV in AIFA nel corso dell'anno non sono stati confermati dall'Autorità regolatoria a seguito degli opportuni approfondimenti.

A livello nazionale, le valutazioni dei dati del primo semestre 2018 hanno portato in luce la necessità di armonizzare gli RCP dei farmaci cortisonici per uso orale o parenterale ed è stato pertanto richiesto da AIFA ai titolari di AIC dei suddetti medicinali autorizzati con procedura nazionale e di mutuo riconoscimento di aggiornare gli stampati per includere, nella sezione 4.8, in riferimento alla SOC primaria "Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche", l'ADR "Singhiozzo" con frequenza non nota.

APPENDICE

TABELLA A - FARMACI SOSPETTI MAGGIORMENTE SEGNALATI

Posizione	Farmaco	N. segn.	Segn. gravi (%)	Posizione	Farmaco	N. segn.	Segn. gravi (%)
1	AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	285	52%	68	ALPRAZOLAM	19	84%
2	WARFARIN	139	63%	69	BISOPROLOLO	19	68%
3	LETROZOLO	110	12%	70	TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOLO	19	42%
4	PACLITAXEL	109	48%	71	AMIODARONE	18	72%
5	AMOXICILLINA	105	37%	72	LANSOPRAZOLO	18	61%
6	OXALIPLATINO	97	46%	73	OLANZAPINA	18	39%
7	KETOPROFENE	95	66%	74	SORAFENIB	18	28%
8	IBUPROFENE	84	50%	75	AFATINIB	17	18%
9	PARACETAMOLO	70	59%	76	CEFIXIMA	17	35%
10	GEMCITABINA	65	72%	77	EPERISONE	17	35%
11	DICLOFENAC	58	57%	78	CISPLATINO	16	56%
12	ANASTROZOLO	57	7%	79	NINTEDANIB	16	44%
13	CARBOPLATINO	52	77%	80	REGORAFENIB	16	31%
14	CAPECITABINA	50	38%	81	ARIPIPRAZOLO	15	40%
15	RIVAROXABAN	50	36%	82	BRENTUXIMAB VEDOTIN	15	27%
16	TRAMADOLO	50	42%	83	DIGOSSINA	15	100%
17	LEVOFLOXACINA	46	43%	84	DOLUTEGRAVIR/ABACAVIR/LAMIVUDINA	15	7%
18	TRAMADOLO/DEXKETOPROFENE	46	54%	85	EVEROLIMUS	15	40%
19	DABIGATRAN	45	53%	86	IOVERSOLO	15	7%
20	INSULINA	45	69%	87	NAPROXENE	15	60%
21	PARACETAMOLO/CODEINA	45	44%	88	OXICODONE/NALOXONE	15	53%
22	ACIDO ACETILSALICILICO	44	59%	89	OXICODONE/PARACETAMOLO	15	33%
23	CLARITROMICINA	44	43%	90	ACIDO ACETILSALICILICO/ACIDO ASCORBICO	14	71%
24	APIXABAN	43	60%	91	AMLODIPINA	14	21%
25	CLOPIDOGREL	43	33%	92	CARBAMAZEPINA	14	71%
26	PALBOCICLIB	42	64%	93	FILGRASTIM	14	43%
27	RAMIPRIL	42	57%	94	IDELALISIB	14	29%
28	METFORMINA	41	24%	95	LORMETAZEPAM	14	100%
29	DOCETAXEL	38	55%	96	MORFINA	14	29%
30	ENOXAPARINA SODICA	38	47%	97	NIMESULIDE	14	50%

Posizione	Farmaco	N. segn.	Segn. gravi (%)	Posizione	Farmaco	N. segn.	Segn. gravi (%)
31	NIVOLUMAB	36	50%	98	PIRFENIDONE	14	14%
32	CIPROFLOXACINA	34	56%	99	RISPERIDONE	14	50%
33	QUETIAPINA	34	65%	100	ACIDO VALPROICO/SODIO VALPROATO	13	85%
34	ETANERCEPT	32	22%	101	CABOZANTINIB	13	38%
35	AZITROMICINA	30	30%	102	DABRAFENIB	13	46%
36	ATORVASTATINA	29	31%	103	DIMETILFUMARATO	13	15%
37	CICLOFOSFAMIDE	29	55%	104	DOXORUBICINA	13	46%
38	BEVACIZUMAB	28	46%	105	ETOPOSIDE	13	31%
39	EPIRUBICINA	28	54%	106	FENTANIL	13	62%
40	CEFTRIAXONE	27	63%	107	FLECAINIDE	13	69%
41	INFLIXIMAB	27	19%	108	FLURBIPROFENE	13	62%
42	LENALIDOMIDE	27	59%	109	SERTRALINA	13	54%
43	LORAZEPAM	27	96%	110	BROMAZEPAM	12	92%
44	METOTREXATO	27	41%	111	CRIZOTINIB	12	75%
45	CLONAZEPAM	26	77%	112	DARUNAVIR/COBICISTAT	12	0%
46	EDOXABAN	26	35%	113	DOXAZOSINA	12	33%
47	FLUOROURACILE	26	65%	114	IOPROMIDE	12	17%
48	IOMEPROLO	26	31%	115	USTEKINUMAB	12	42%
49	TRASTUZUMAB	26	27%	116	VINORELBINA	12	42%
50	RITUXIMAB	25	76%	117	ATEZOLIZUMAB	11	9%
51	TEMOZOLOMIDE	25	20%	118	DAPAGLIFLOZIN	11	0%
52	CETUXIMAB	24	21%	119	DELORAZEPAM	11	82%
53	EXEMESTANE	24	13%	120	EMTRICITABINA/RILPIVIRINA CLORIDRATO/TENOFOVIR ALAFENAMIDE FUMARATO	11	0%
54	PEMBROLIZUMAB	24	71%	121	KETOROLAC	11	45%
55	SODIO	24	71%	122	LEUPRORELINA	11	18%
56	ADALIMUMAB	23	26%	123	TAPENTADOLO	11	82%
57	FUROSEMIDE	23	48%	124	TERIFLUNOMIDE	11	18%
58	IOPAMIDOLO	23	26%	125	TIOCOLCHICOSIDE	11	36%
59	EMPAGLIFLOZIN	22	0%	126	VINCRISTINA	11	55%
60	IBRUTINIB	22	32%	127	ALOPERIDOLO	10	70%
61	SECUKINUMAB	22	23%	128	CLOZAPINA	10	60%
62	PREDNISONE	21	57%	129	EMPAGLIFLOZIN/METFORMINA	10	20%
63	ZOLPIDEM	21	62%	130	ETORICOXIB	10	60%
64	ALLOPURINOLO	20	55%	131	LEVOSULPIRIDE	10	50%
65	IMATINIB	20	45%	132	LIRAGLUTIDE	10	0%
66	IRINOTECAN	20	50%	133	METILPREDNISOLONE	10	70%
67	SUNITINIB	20	50%	134	SITAGLIPTIN	10	0%
				135	TRIAZOLAM	10	100%

TABELLA B – VACCINI SOSPETTI MAGGIORMENTE SEGNALATI

Posizione	Vaccino	N. segn.	Segn. gravi (%)
1	V. PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	260	6%
2	V. MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	251	11%
3	V. DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	250	5%
4	V. ROTAVIRUS	174	6%
5	V. MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	92	14%
6	V. MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA	85	19%
7	V. MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y, CONIUGATO CON TOSSOIDE TETANICO	71	8%
8	V. DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO	68	9%
9	V. PNEUMOCOCCICO	68	6%
10	V. DIFTERITE ADSORBITO/PERTOSSE ADSORBITO/TETANO ADSORBITO	30	7%
11	V. INFLUENZA VIRUS FRAMMENTATO	27	41%
12	V. MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y CONIUGATO CON TOSSOIDE DIFTERICO	17	6%
13	V. DIFTERITE/PERTOSSE/TETANO	13	8%
14	V. INFLUENZA VIRIONE SPLIT INATTIVATO	13	15%
15	V. HERPES ZOSTER VIVO ATTENUATO	12	17%
16	V. PAPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	12	25%
17	ANATOSSINA TETANICA	10	20%
18	V. DIFTERITE ADSORBITO/TETANO ADSORBITO	10	10%
19	V. PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO ADSORBITO	9	0%
20	V. EPATITE B	6	0%
21	V. EPATITE B DA DNA RICOMBINANTE	6	0%
22	V. FEBBRE GIALLA VIVO	6	0%
23	V. HAEMOPHILUS INFLUENZAE B CONIUGATO CON TOSSOIDE TETANICO	6	0%
24	V. POLIOMIELITICO INATTIVATO	6	17%
25	V. VARICELLA VIVO	6	17%
26	V. INFLUENZA ADIUVATO CON MF59C.1	5	40%
27	V. PAPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18)	5	0%
28	V. EPATITE A	4	0%
29	V. INFLUENZA INATTIVATO	4	25%
30	V. TIFOIDEO VIVO USO ORALE	4	25%
31	V. EPATITE A INATTIVATO/EPATITE B DA DNA RICOMBINANTE	2	0%
32	V. MENINGOCOCCICO GRUPPO C CONIUGATO CON TOSSOIDE DIFTERICO	2	100%
33	V. PAPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 16, 18)	2	0%
34	TOSSOIDE DIFTERICO/TOSSOIDE TETANICO/TOSSOIDE PERTOSSICO/EMOAGGLUTININA FILAMENTOSA/V. POLIOMIELITICO INATTIVATO/POLISACCARIDE HAEMOFILUS INFLUENZAE CONIUGATO CON PROTEINA DEL TETANO	1	0%
35	V. CATARRALE PROFILATTICO	1	0%
36	V. COLERA	1	0%
37	V. ENCEFALITE GIAPPONESE	1	0%
38	VACCINO RABBICO USO UMANO DA COLTURE CELLULARI	1	0%
39	VACCINO TETANICO ADSORBITO	1	100%
40	VACCINO TUBERCOLARE BCG LIOFILIZZATO	1	0%

Allegato 1. Algoritmo decisionale di Naranjo

	Specialità medicinale®/Principio attivo	SI	NO	NON SO	ADR
1	Ci sono rapporti precedenti <u>conclusivi</u> su questa reazione?	+1	0	0	
2	L'evento è comparso dopo la somministrazione del farmaco?	+2	-1	0	
3	La reazione è migliorata alla sospensione del farmaco?	+1	0	0	
4	La reazione è ricomparsa alla risomministrazione del farmaco?	+2	-1	0	
5	Ci sono cause alternative?	-1	+2	0	
6	La reazione è ricomparsa dopo somministrazione di un placebo?	-1	+1	0	-
7	Sono state rinvenute concentrazioni tossiche del farmaco nell'organismo?	+1	0	0	
8	La gravità della reazione era dose-dipendente?	+1	0	0	
9	Il paziente aveva già presentato una reazione di questo tipo ad un farmaco uguale o simile?	+1	0	0	
10	L'evento avverso era stato confermato da elementi oggettivi?	+1	0	0	
	Score				
	Nesso				

Risultato

Score	Nesso
≤ 0	dubbia
1-4	possibile
5-8	probabile
≥ 9	certa

Allegato 2. Algoritmo decisionale WHO

