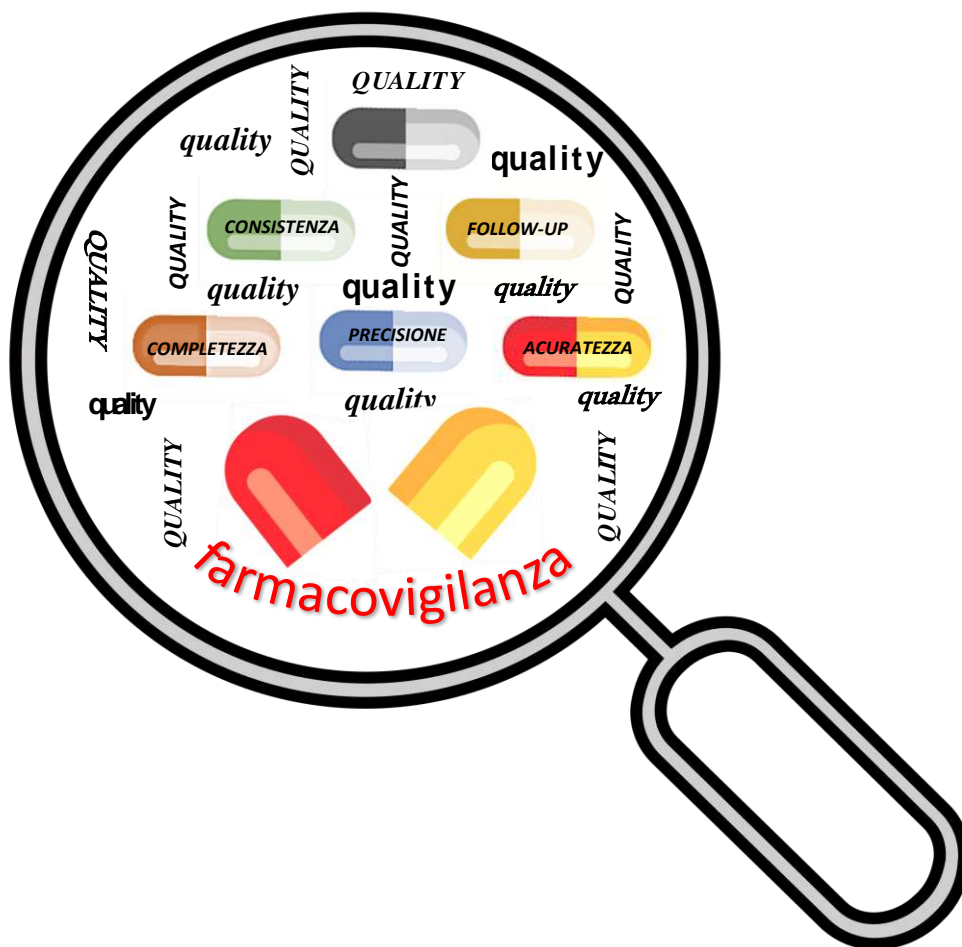


Rapporto delle attività di Farmacovigilanza nella Regione Emilia-Romagna anno 2019



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

CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA (CRFV)

Ester Sapigni - Responsabile CRFV

Christian Cintori - Referente VaccinoVigilanza - Servizio Prevenzione collettiva e Sanità pubblica

Anna Maria Potenza - Collaboratore

Debora Podetti - Collaboratore

Delia Furio – Collaboratore

Laura Marzi – Collaboratore

Victoria Nikitina - Collaboratore

Maria Silvia Romio – 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

Simonetta Radici, AUSL Piacenza

Giovanna Negri, AUSL Parma

Sara Bologna, AOSP Parma

Elisa Iori, AUSL Reggio Emilia (territorio)

Lidia Fares, AUSL Reggio Emilia (ospedale)

Chiara Ajolfi, AUSL e AOSP Modena

Chiara Sacripanti, AUSL Bologna

Silvia Restuccia, AOSP Bologna

Antonella Fadda, AUSL Imola

Daniela D'Alonzo, IOR

Sofia Castellani, AUSL Ferrara

Anna Marra, AOSP Ferrara

Matilde Palazzi, AUSL Romagna - Ravenna

Gianfranco Ravaglia, AUSL Romagna - Forlì

Manuela Baraghini, AUSL Romagna - Cesena

Francesco Pappalardo, AUSL Romagna - Rimini

Paolo Silimbani, IRST-IRCSS

Sommarario

PREMESSA	3
INTRODUZIONE	3
<i>Analisi delle segnalazioni di sospette ADR nell'anno 2019 in Emilia-Romagna.....</i>	5
1. <i>Andamento delle segnalazioni in Emilia-Romagna</i>	5
2. <i>Segnalazioni per Struttura sanitaria.....</i>	6
3. <i>Le segnalazioni on-line tramite Vigifarmaco.....</i>	8
4. <i>Fonte della segnalazione.....</i>	11
5. <i>Distribuzione delle segnalazioni per caratteristiche anagrafiche.....</i>	13
6. <i>Classificazione delle segnalazioni per gravità ed esito</i>	14
7. <i>Classificazione delle segnalazioni per nesso di causalità</i>	18
8. <i>Criteri di qualità delle schede di segnalazione</i>	20
<i>I farmaci oggetto delle segnalazioni</i>	22
<i>Segnalazioni di eventi avversi a seguito di vaccinazione.....</i>	25
<i>Le reazioni avverse oggetto delle segnalazioni.....</i>	32
<i>Segnalazioni di ADR da: errore terapeutico, abuso, misuso, uso off-label, sovradosaggio ed esposizione professionale</i>	33
<i>Segnalazioni di sospette reazioni avverse ai Farmaci ad Alto Livello di Attenzione (FALA).....</i>	36
<i>Analisi dei segnali di sicurezza</i>	42
TABELLA A - FARMACI SOSPETTI MAGGIORMENTE SEGNALATI.....	44
TABELLA B – VACCINI SOSPETTI MAGGIORMENTE SEGNALATI	45

PREMESSA

I dati analizzati nel presente rapporto sono relativi alle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci (ADR) o a vaccini (AEFI) inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) da parte delle Strutture sanitarie della Regione Emilia-Romagna, dal 1° gennaio 2019 al 31 dicembre 2019.

I dati sono stati estratti attraverso l'applicativo WEB VigiSegn.

INTRODUZIONE

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, come
 - 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 nuove informazioni sulla sicurezza dei medicinali (potenziali segnali³ di

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).*

allarme) non rilevate durante le fasi di sperimentazione che precedono l'autorizzazione all'immissione in commercio. A partire da tali nuove informazioni gli organismi centrali (Agenzia italiana del Farmaco - AIFA - e Agenzia Europea dei medicinali - EMA) possono conseguentemente adottare le opportune azioni regolatorie sull'uso del farmaco.

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 in linea con la "Procedura operativa per le attività del Centro Regionale di Farmacovigilanza".

Il parametro utilizzato a livello internazionale per classificare la performance delle attività di segnalazione in FV è il tasso di segnalazione per milioni di abitanti e il valore "Gold Standard", definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, che testimonia l'efficienza di un sistema di Farmacovigilanza è pari a 300 segnalazioni /1.000.000 di abitanti.

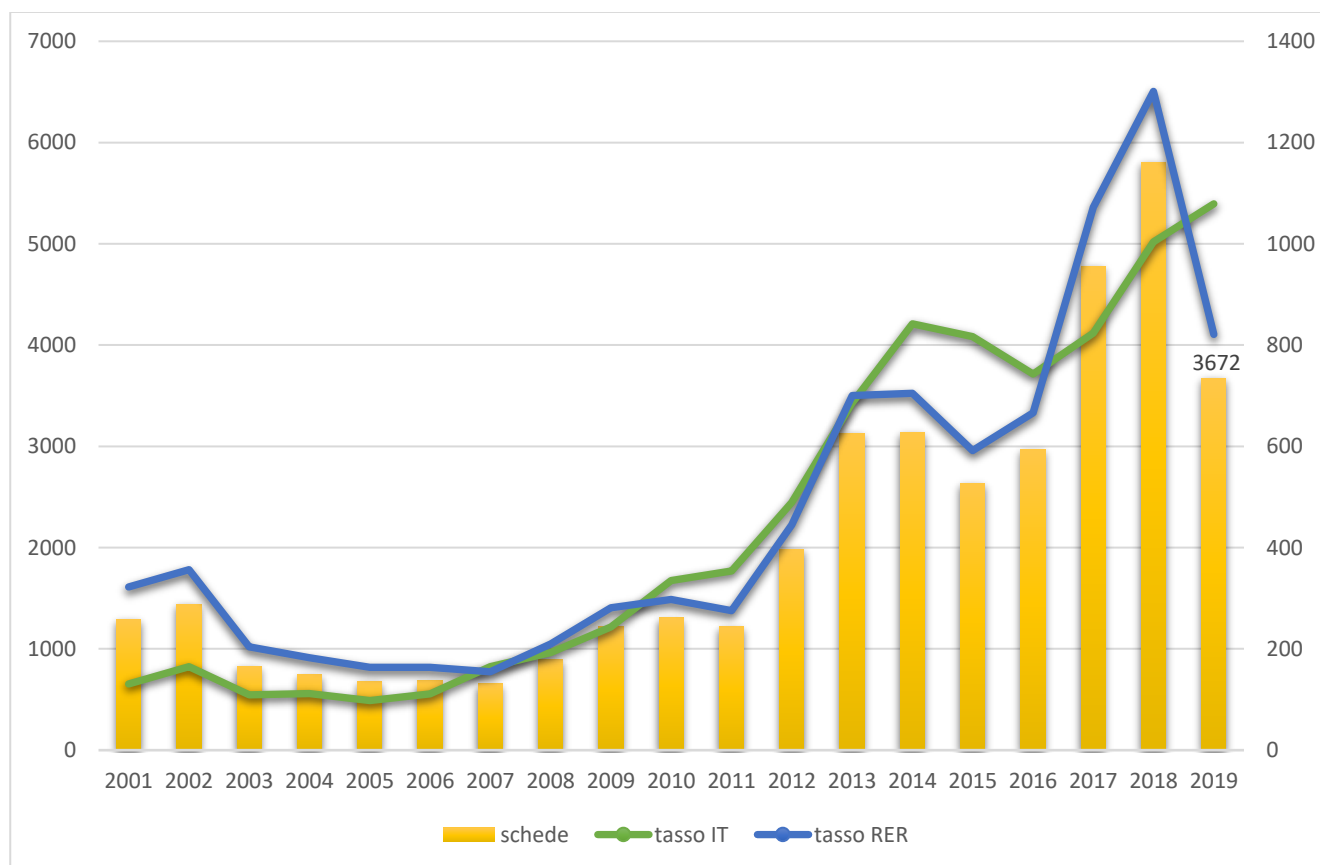
Analisi delle segnalazioni di sospette ADR nell'anno 2019 in Emilia-Romagna

1. Andamento delle segnalazioni in Emilia-Romagna

In Regione Emilia-Romagna il numero di segnalazioni pervenute nel 2019 è pari a 3.672 con un tasso di 821 segnalazioni su 1.000.000 di abitanti (**figura 1**), facendo registrare una diminuzione rispetto agli anni precedenti (-37% rispetto all'anno 2018), probabilmente legata alla conclusione dei progetti regionali e multiregionali di FV attiva avvenuta nel primo semestre dell'anno 2019.

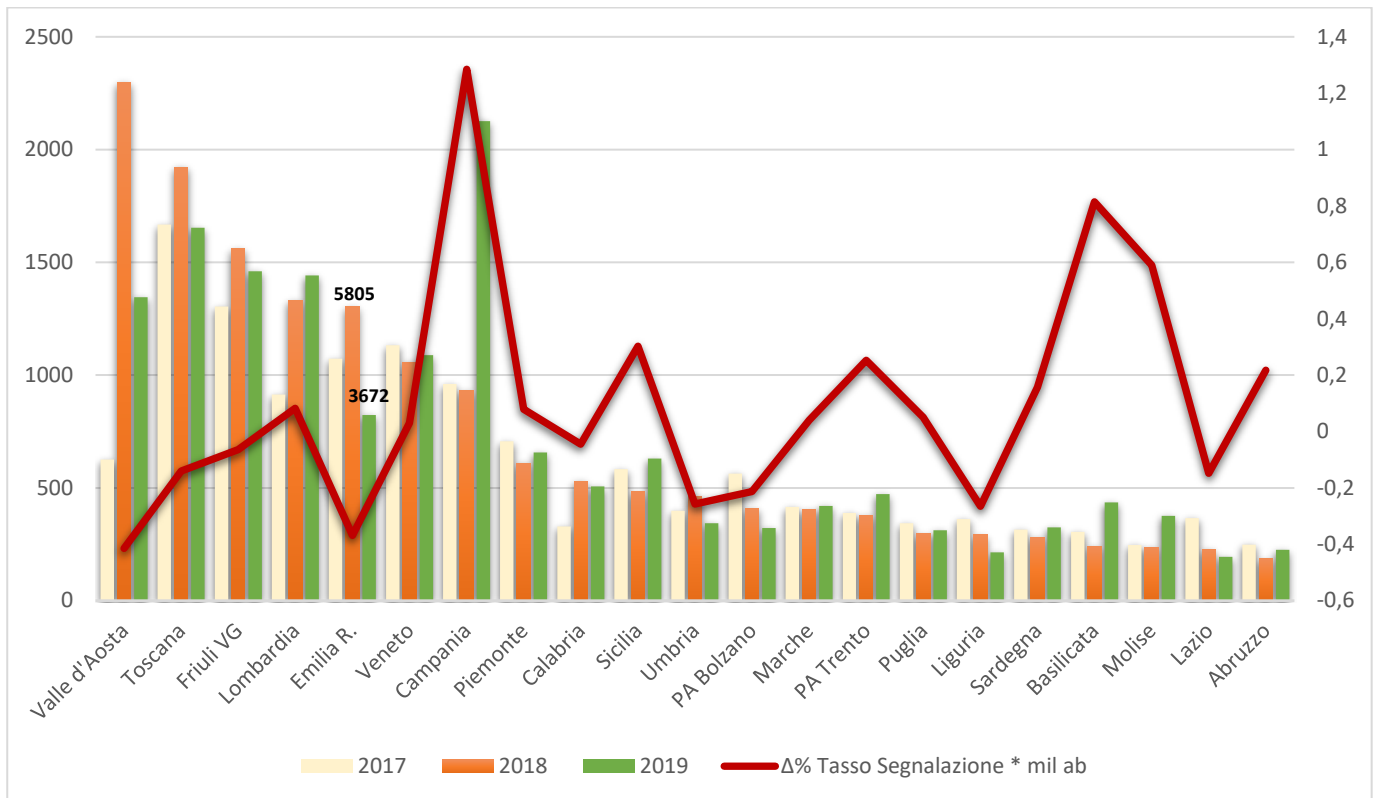
Nel 2018 infatti erano state raccolte 5.805 segnalazioni con un tasso di 1.304,8/1.000.000 abitanti.

Figura 1. Andamento delle segnalazioni in Regione Emilia-Romagna per farmaci e vaccini e tasso di segnalazione per 1.000.000 abitanti



In figura 2 è rappresentata la distribuzione delle segnalazioni varie regioni nel periodo 2017-2018-2019 nonché il tasso di segnalazione per 1.000.000 di abitanti (**figura 2**). Nel contesto nazionale l'Emilia-Romagna si colloca al quinto posto.

Figura 2. Distribuzione regionale, 2019 – 2018-2017- tasso di segnalazione per 1.000.000 di abitanti. Fonte: AIFA



2. Segnalazioni per Struttura sanitaria

La **tabella 1** riporta: il numero di schede inserite in RNF nel 2019 da parte di ciascuna Struttura sanitaria della Regione Emilia-Romagna; la variazione percentuale rispetto all'anno precedente; il numero e la % delle schede gravi e di quelle inviate tramite Vigifarmaco; il tasso di segnalazione, calcolato su 100.000 abitanti nelle AUSL e su 1000 ricoveri nelle AOSP.

Nel periodo in analisi, sia le AUSL sia le AOSP hanno diminuito sostanzialmente il numero di segnalazioni; in particolare per l'AUSL di Reggio-Emilia la variazione ha riguardato il passaggio da 567 a 248 segnalazioni nel 2019 (-56%) e per l'AUSL della Romagna da 965 segnalazioni nel 2018 a 141 nel 2019 (-85%) nell'ambito di Ravenna e da 721 a 293 (-59%) per la sede di Rimini. Incrementi, seppur lievi, rispetto all'anno precedente si sono registrati invece presso l'Azienda USL di Modena (+1%) e l'ambito di Forlì AUSL della Romagna (+23%).

Le Aziende sanitarie che hanno registrato il minore numero di segnalazioni per 100.000 ab sono state AUSL di Imola e AUSL di Parma.

Tabella 1. Distribuzione segnalazioni per Struttura sanitaria

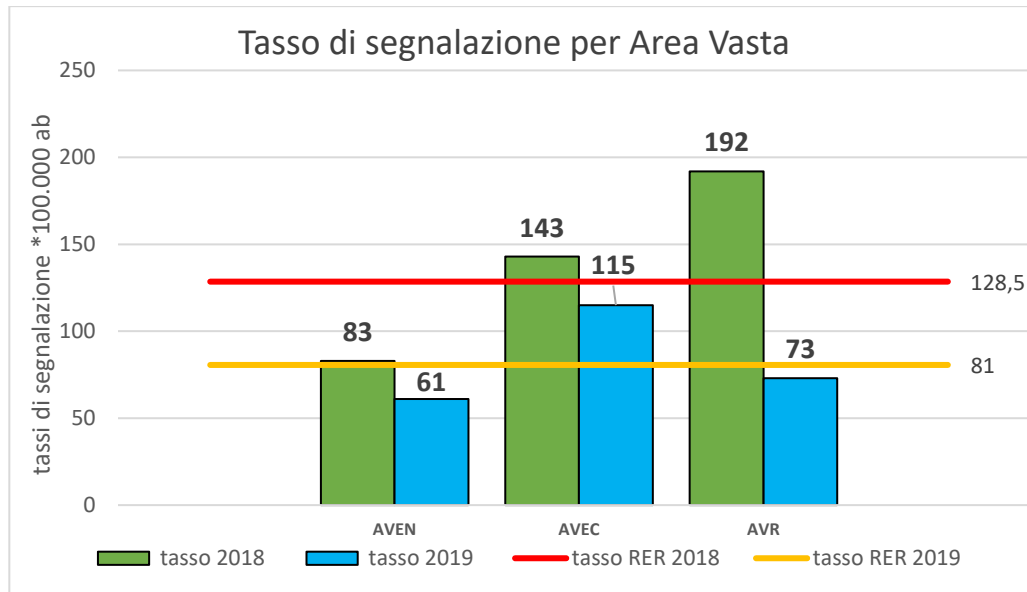
Struttura sanitaria	Numero segnalazioni 2018	Numero segnalazioni 2019	var % 2018/2019	Numero casi gravi 2019	% Casi gravi 2019	Invio tramite vigifarmaco 2019	% Invio tramite vigifarmaco 2019	Segnalazioni x 100.000 ab 2019	Segnalazioni x 1.000 ricoveri 2019
AUSL Piacenza	231	154	-33%	43	28%	99	64%	53,5	
AUSL Parma	93	82	-12%	19	23%	54	66%	18,1	
AUSL Reggio Emilia	567	248	-56%	51	21%	144	58%	46,5	
AUSL Modena	421	427	1%	139	33%	210	49%	60,3	
AUSL Bologna	584	577	-1%	163	28%	403	70%	65,4	
AUSL Imola	17	16	-6%	5	31%	6	38%	12,0	
AUSL Ferrara	612	400	-35%	153	38%	327	82%	115,4	
AUSL Romagna	1.928	705	-63%	266	38%	525	74%	62,5	
ambito Ravenna	965	141	-85%	24	17%	123	87%	36,0	
ambito Forlì	133	163	23%	84	52%	157	96%	87,6	
ambito Cesena	109	108	-1%	20	19%	51	47%	51,5	
ambito Rimini	721	293	-59%	138	47%	194	66%	86,1	
Totale AUSL	4.453	2.609	-41%	839	32%	1.768	68%	58,4	
AOSP Parma	109	104	-5%	40	38%	104	100%		2,38
AOSP Modena	208	202	-3%	45	22%	165	82%		3,81
AOSP Bologna	374	309	-17%	119	39%	305	99%		5,15
AOSP Ferrara	311	221	-29%	134	61%	122	55%		6,72
IRTS Meldola	232	119	-49%	38	32%	119	100%		67,77
IOR	47	40	-15%	18	45%	14	35%		2,38
Totale AOSP	1.281	995	-22%	394	40%	829	83%		4,78
CRFV	71	68		32	47%				
Totale	5.805	3.672	-37%	1.265	34%	2.597	71%		

Se si considera il numero complessivo di segnalazioni raggruppando le singole strutture per Area Vasta di appartenenza e tenendo in considerazione la popolazione residente in ciascuna Area Vasta, si osserva una diminuzione nel tasso di segnalazione per l'anno 2019 in ciascuna delle 3 Aree Vaste.

Come riportato in **figura 3**, il tasso di segnalazione nell'anno 2019 nella regione Emilia-Romagna è pari a 81 segnalazioni/100.000 abitanti.

Il tasso di segnalazione più alto nell'anno 2019 è stato registrato per l'Area Vasta Emilia Centro con 115 segnalazioni/100.000 abitanti, seguito dall'Area Vasta della Romagna con 73 segnalazioni/100.000 abitanti e infine dall'Area Vasta Emilia Nord con 61 segnalazioni/100.000 abitanti.

Figura 3. Distribuzione segnalazioni per Area vasta



3. Le segnalazioni on-line tramite Vigifarmaco

A partire dall'istituzione dell'applicativo Vigifarmaco nel 2015, il ricorso alla segnalazione online è aumentato progressivamente negli anni.

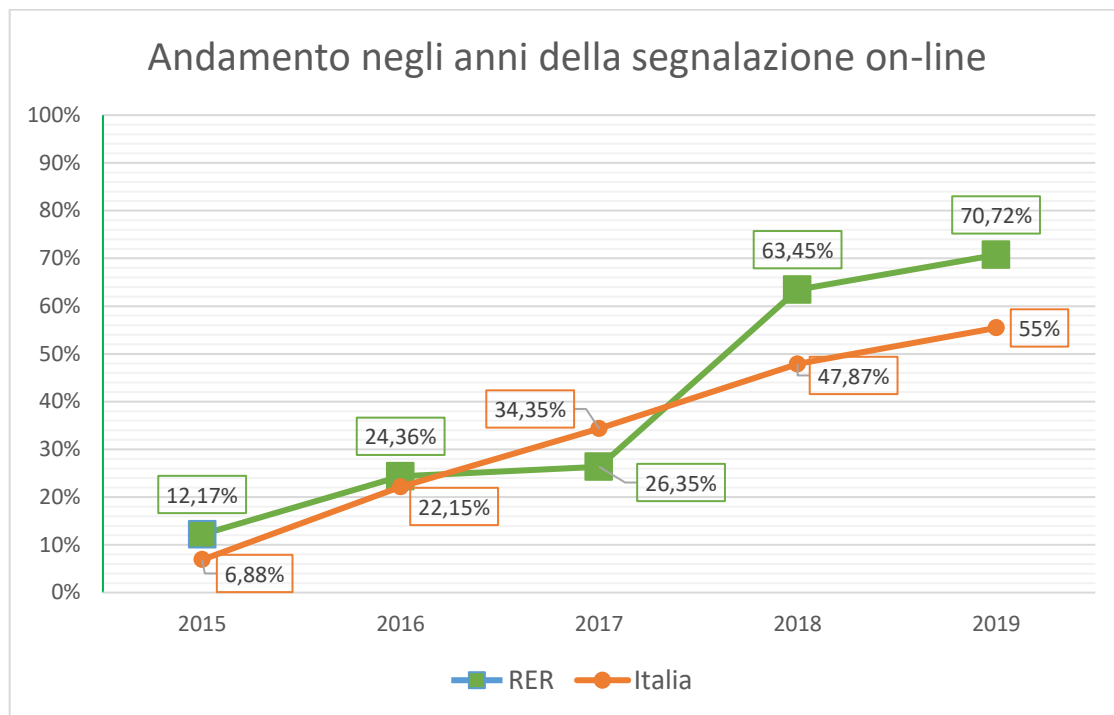
Il valore della segnalazione online calcolato in regione Emilia-Romagna rispetto al dato medio della segnalazione online in Italia risulta essere nettamente superiore (70,72% vs 55%), **figura 4**.

Con la deliberazione di Giunta regionale n.830/2017 è stato assegnato, tra i vari obiettivi alla Aziende Sanitarie, quello di incrementare l'utilizzo della segnalazione on-line tramite Vigifarmaco da parte degli operatori sanitari. Al contempo il CRFV, al fine di agevolare e incoraggiare gli operatori sanitari e i cittadini alla segnalazione online di sospette reazioni avverse, ha reso disponibile e pubblicato sul portale ER-Salute una guida pratica all'utilizzo di tale applicativo per la segnalazione.

L'utilizzo di Vigifarmaco è auspicabile per acquisire schede di maggior qualità in termini di precisione, completezza e congruenza. Inoltre, 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.

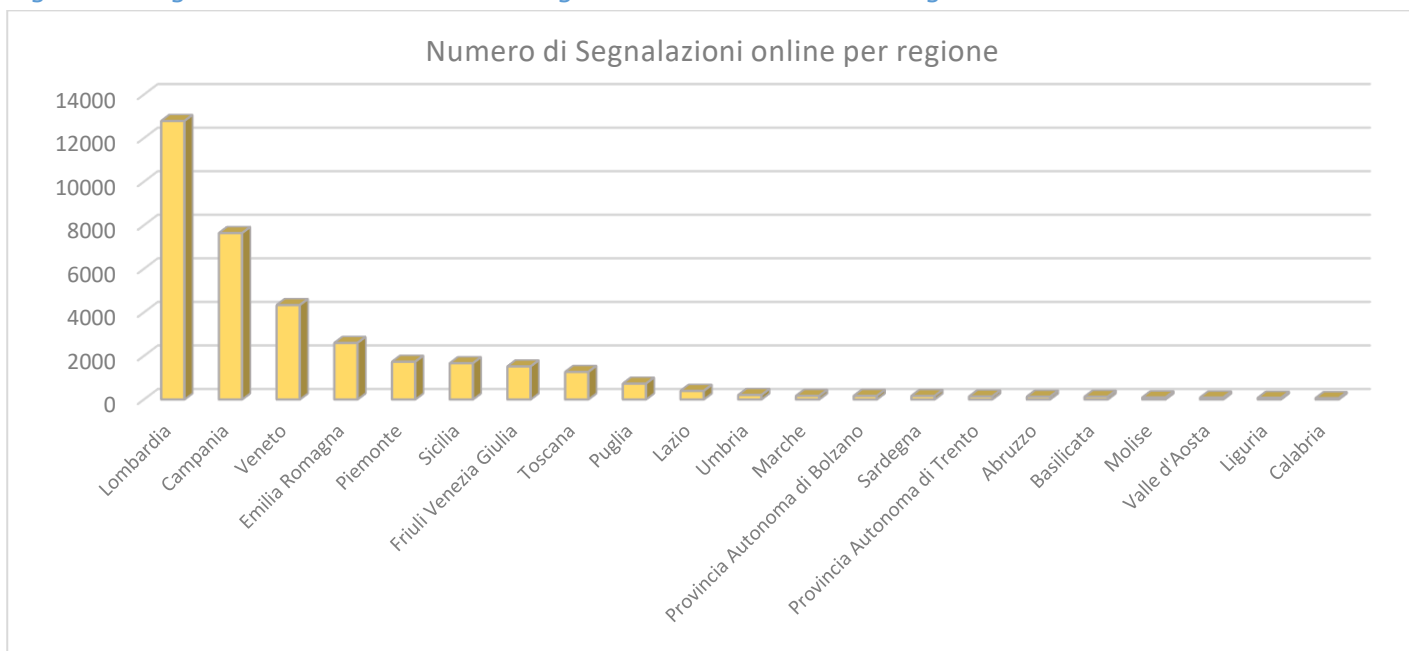
L'andamento della segnalazione online mostra ottimi risultati raggiunti nella nostra Regione, in quanto si è passati dal 26,35% nell'anno 2017 al 70,72% nell'anno 2019.

Figura 4. Andamento temporale della segnalazione on-line tramite Vigifarmaco a partire dall'anno 2015 fino al 2019 in Emilia-Romagna verso dato italiano



Nella **figura 5** è riportato il contributo di tutte le regioni italiane alla segnalazione online per l'anno 2019 e l'Emilia-Romagna si colloca al quarto posto fra le regioni con il maggior numero di segnalazioni.

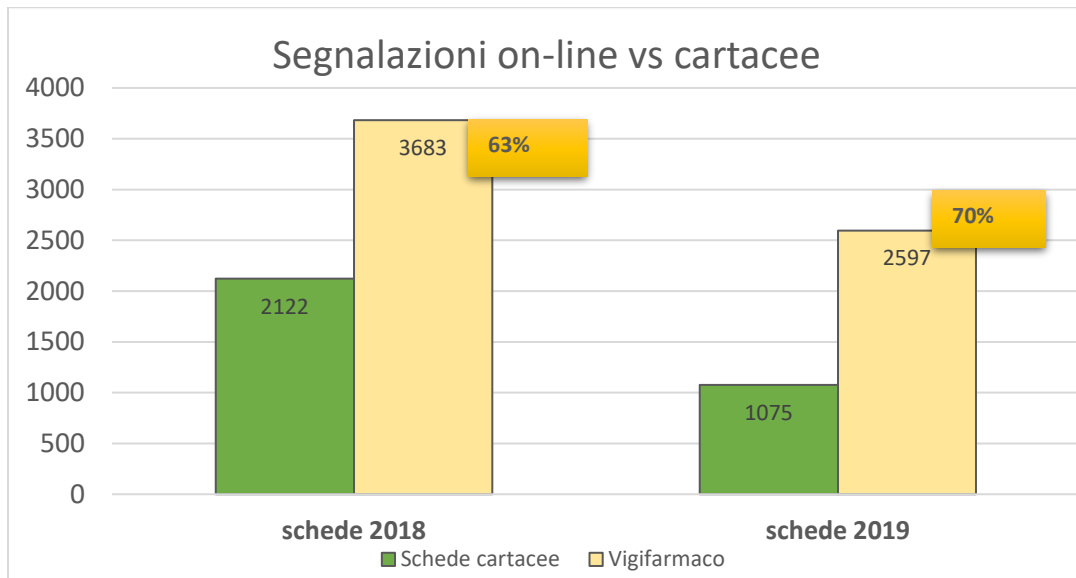
Figura 5. Segnalazione on-line tramite Vigifarmaco nel 2019 nelle regioni italiane



La **figura 6** riporta un confronto, nella regione Emilia-Romagna, tra le segnalazioni cartacee e quelle trasmesse tramite Vigifarmaco nel biennio 2018-2019; nel 2019 le

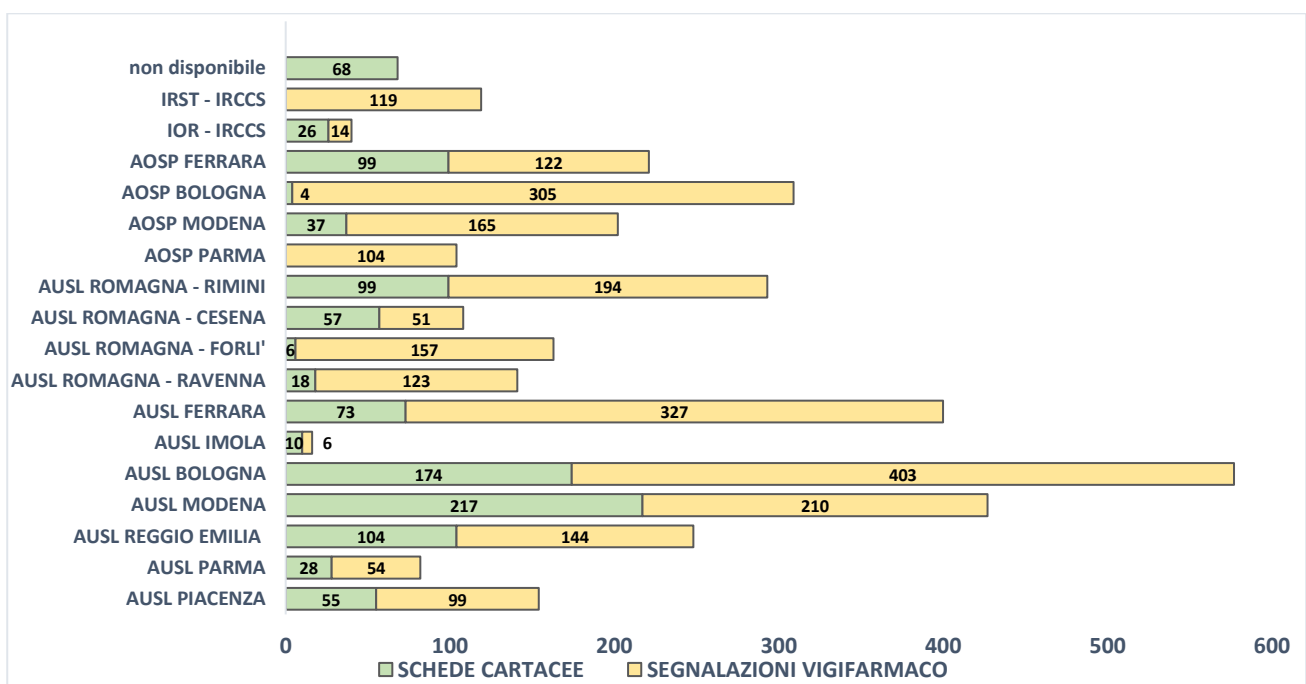
segnalazioni inviate utilizzando la piattaforma Vigifarmaco sono state 2.597 (il 70% in totale rispetto al 63% del 2018) mentre tramite la scheda cartacea sono state 1.075.

Figura 6. Confronto tra segnalazioni cartacee e trasmesse in modalità on-line tramite Vigifarmaco in Emilia-Romagna, 2019 vs 2018



La **figura 7** riporta il contributo delle singole Strutture sanitarie alla segnalazione online dove si rileva che in alcune realtà la segnalazione cartacea non è stata più utilizzata come ad esempio all'AOSP di Parma e all' IRST-IRCCS di Meldola.

Figura 7. Confronto tra segnalazioni cartacee e trasmesse in modalità on-line tramite Vigifarmaco nelle Strutture sanitarie dell'Emilia-Romagna, 2019.



4. Fonte della segnalazione

Tra le tipologie di segnalatori che maggiormente hanno contribuito al sistema di farmacovigilanza, in analogia con il dato riscontrato negli anni precedenti, si annovera quella dei medici con 2.912 segnalazioni (79% di tutte le schede inviate).

Il farmacista ha fornito un contributo importante alla segnalazione di sospette reazioni avverse; probabilmente ciò è dovuto anche ai 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.

La **figura 8** riporta la percentuale delle segnalazioni in base alla qualifica del segnalatore (medico, farmacista, altro operatore, avvocato, forze armate e paziente/cittadino) mentre la **figura 9** mostra un confronto tra l'anno 2019 e l'anno 2018 delle sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini provenienti dalle varie fonti di segnalazione.

La **figura 10** evidenzia il numero di segnalazioni online in relazione al ruolo del segnalatore.

Il farmacista ha utilizzato quasi prevalentemente la modalità di segnalazione on-line, infatti sul totale di 471 segnalazioni inviate 454 sono state inserite mediante Vigifarmaco.

Nel 2019 si è riscontrato un incremento della segnalazione on line anche da parte dei cittadini rispetto all'anno 2018, infatti il numero delle segnalazioni è passato da 109 a 116. Tra le varie fonti che hanno contribuito alla segnalazione di sospette reazioni avverse a farmaci/vaccini tramite modalità cartacee compare nel 2019 anche la figura dell'avvocato.

Figura 8. Segnalazioni di sospette reazioni a farmaci e a vaccini per ruolo del segnalatore nel 2019

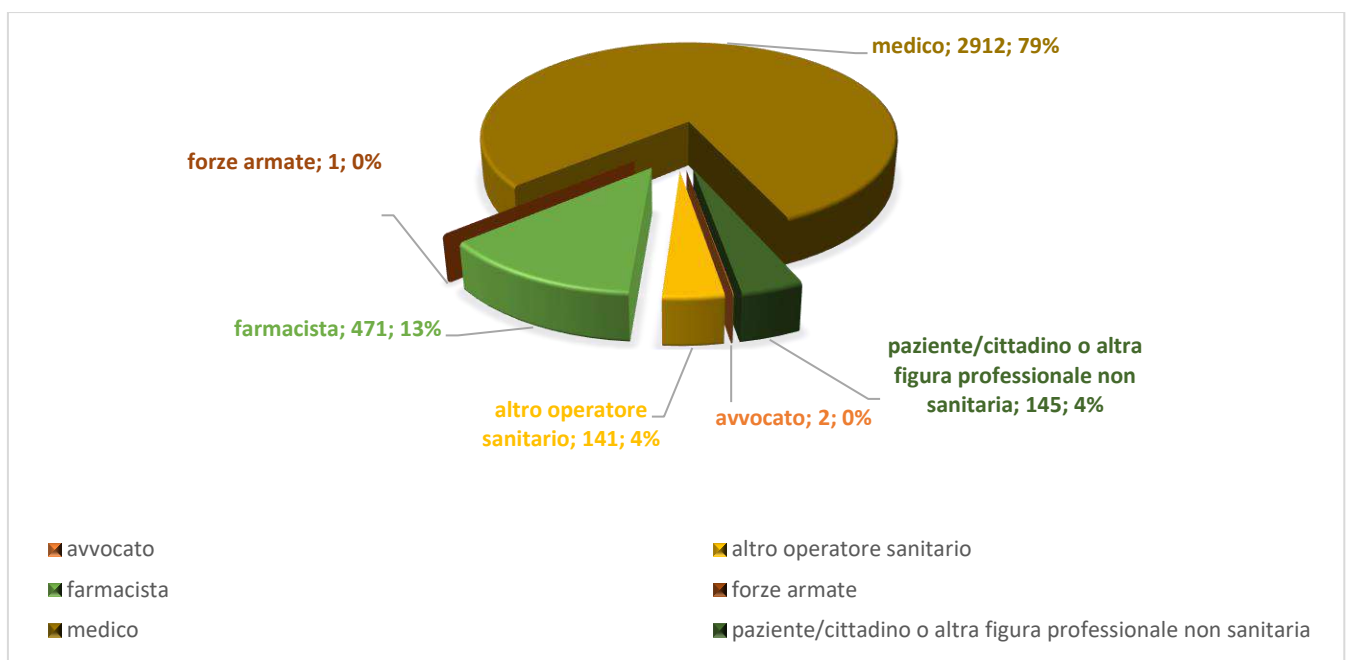


Figura 9. Fonte delle segnalazioni, 2019 vs 2018

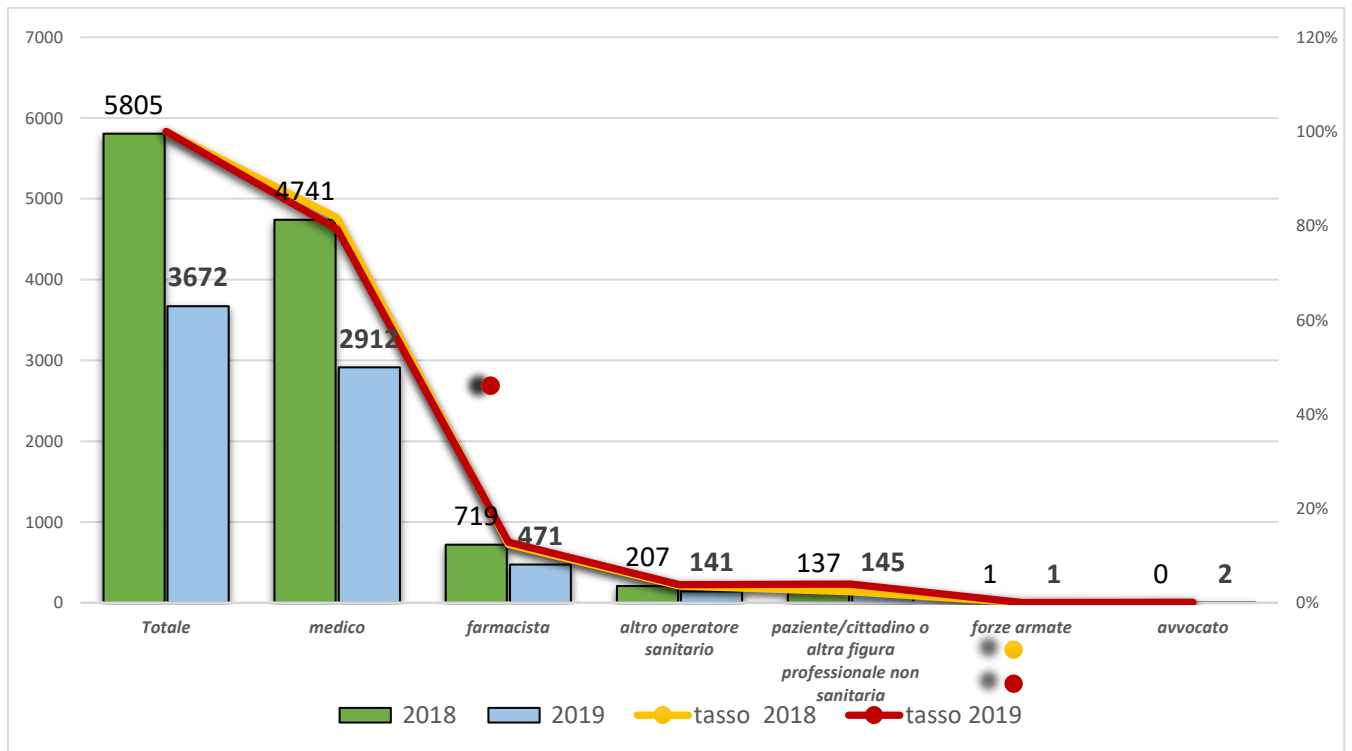
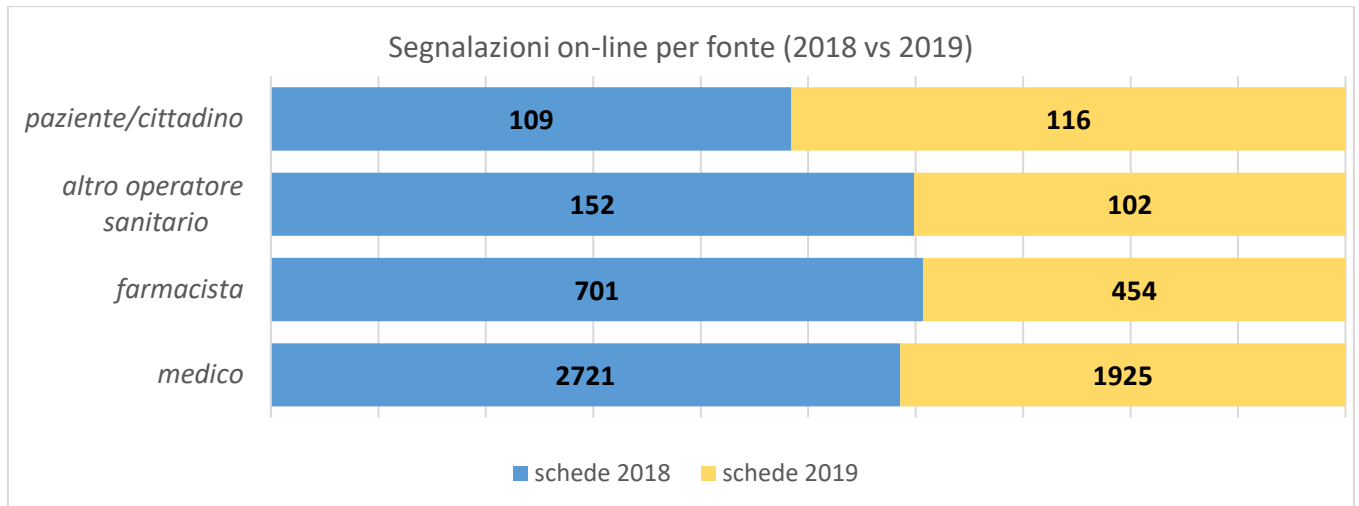


Figura 10. Utilizzo Vigifarmaco per fonte della segnalazione



5. Distribuzione delle segnalazioni per caratteristiche anagrafiche

La **figura 11** riporta la distribuzione delle segnalazioni per sesso e fascia d'età⁴.

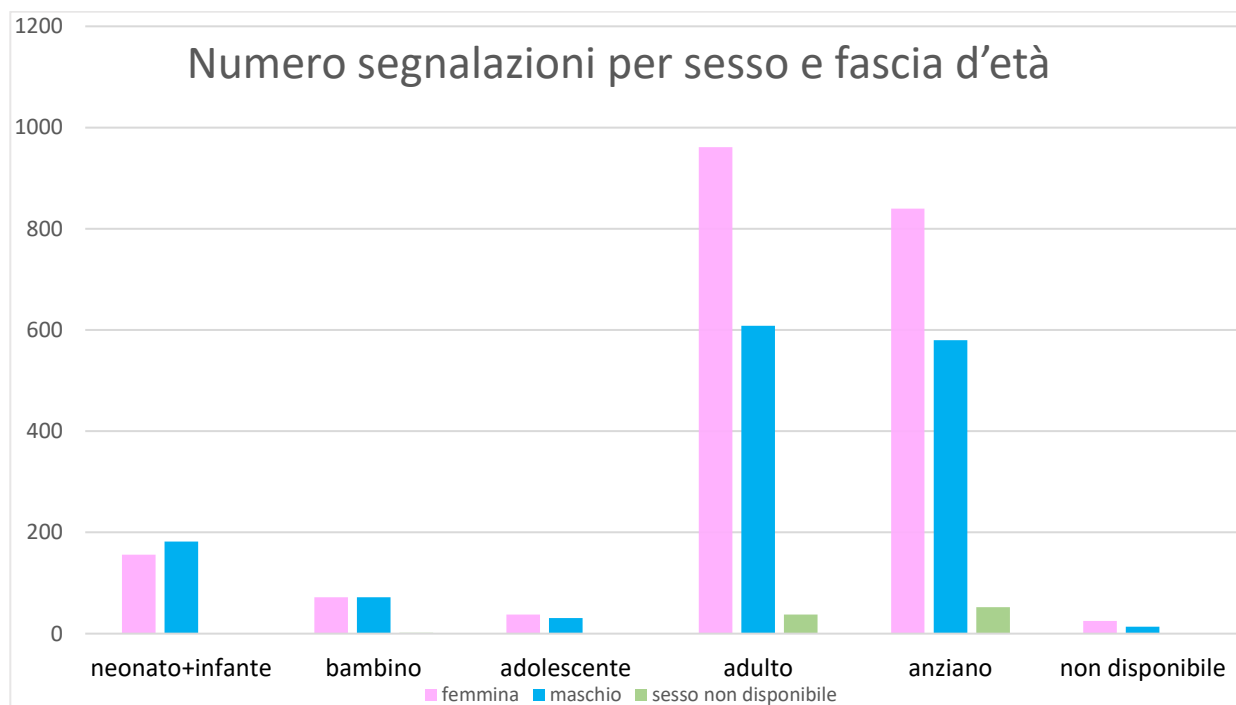
In Italia i dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza mostrano un aumento della numerosità delle segnalazioni di reazioni avverse che coinvolgono la popolazione adulta e anziana.

Nella **figura 11** viene evidenziato che la maggior parte degli eventi avversi a farmaci e vaccini coinvolge i soggetti di sesso femminile (n. 2092).

Quest'ultimo dato potrebbe dipendere da una serie di fattori e tra questi:

- la politerapia, più frequente nelle donne;
- l'età, le donne prevalgono nella popolazione ultrasessantacinquenne.

Figura 11. Distribuzione delle segnalazioni per sesso e fascia d'età

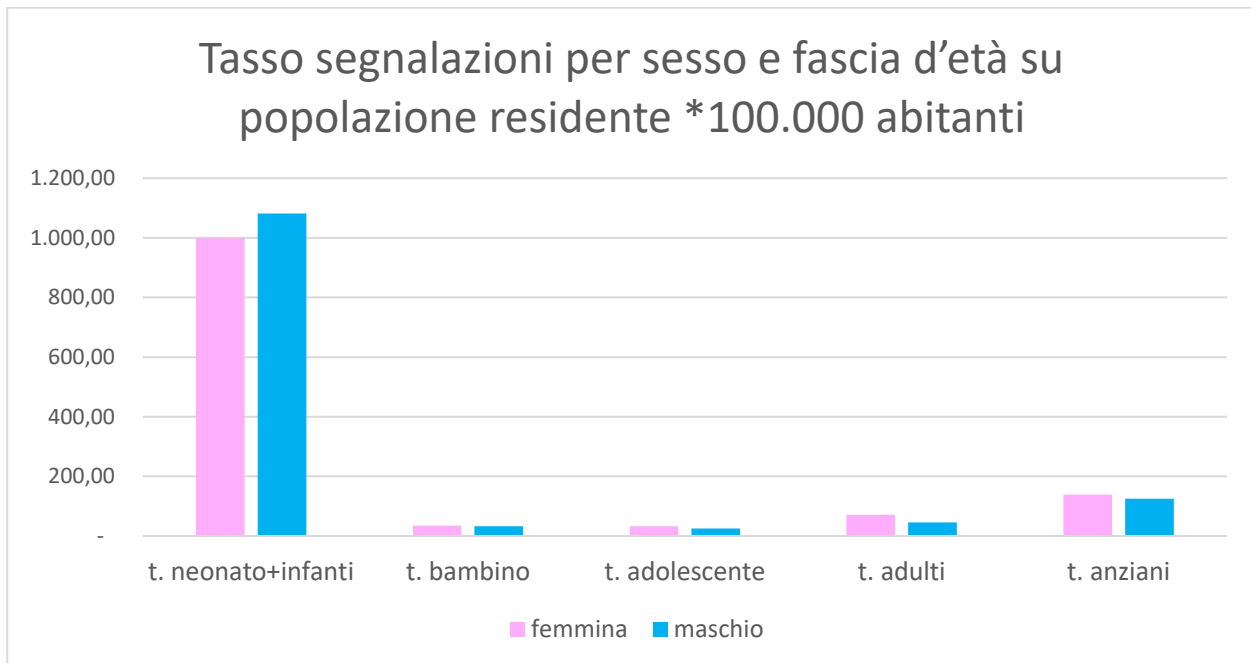


⁴ Fasce di età:

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

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 12**); 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 20**).

Figura 12. Tasso segnalazioni per sesso e fascia d'età su popolazione residente *100.000 abitanti



6. Classificazione delle segnalazioni per gravità ed esito

La maggior parte delle segnalazioni di sospetta reazione avversa (n. 2.375; 65%) è stata classificata come non grave, mentre il 35% (n. 1.281) risulta come grave dovuto a reazioni avverse che hanno determinato una condizione clinica rilevante (20%), ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione (12%), invalidità grave o permanente (1%), decesso (1%) e pericolo di vita (1%).

In più della metà dei casi gravi l'evento si è risolto, mentre nel 26% delle schede indicate come gravi il dato relativo all'esito non è disponibile.

In 16 schede il dato relativo alla gravità non è disponibile.

Nelle **Figure 13** e **14** si rappresentano, rispettivamente, la distribuzione delle segnalazioni per gravità, criterio di gravità ed esito delle ADR.

Figura 13. Distribuzione segnalazioni per gravità del caso e criterio di gravità

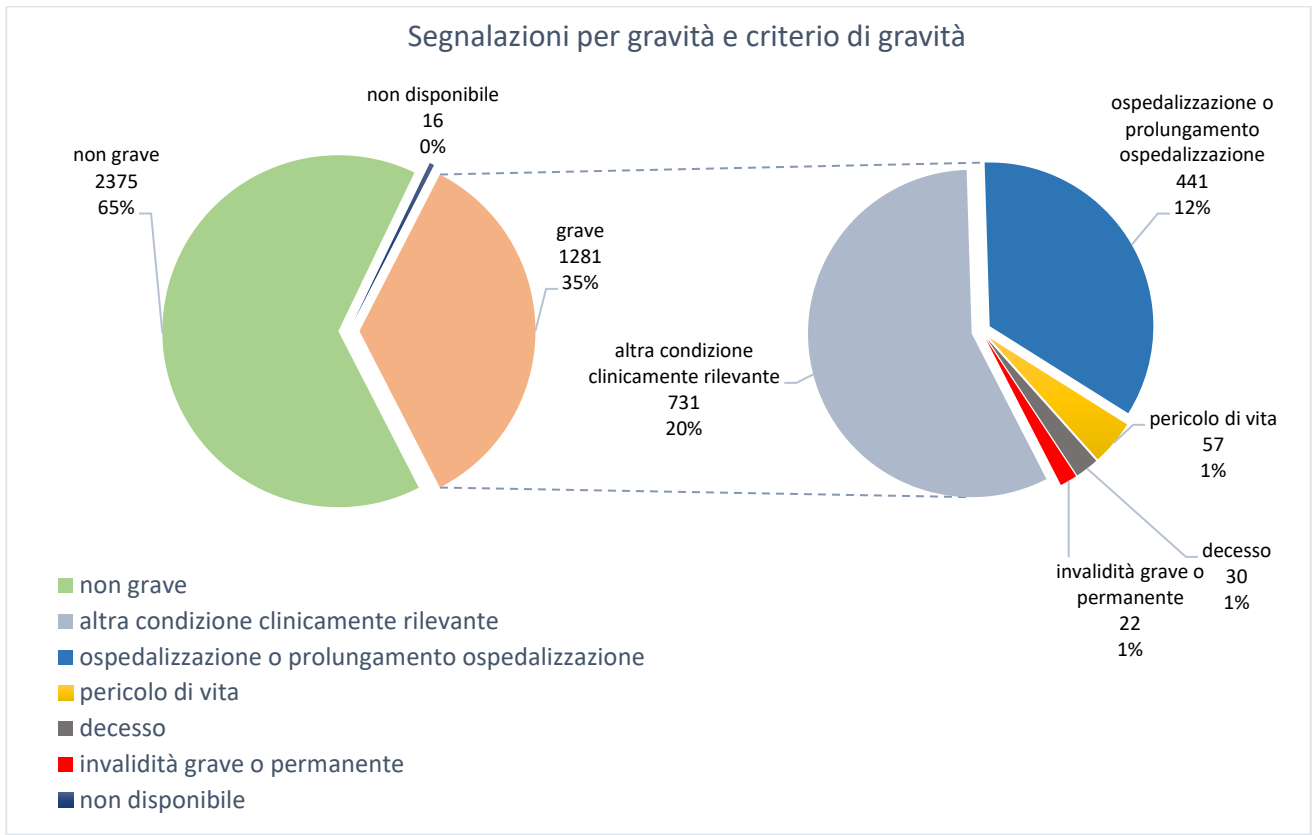
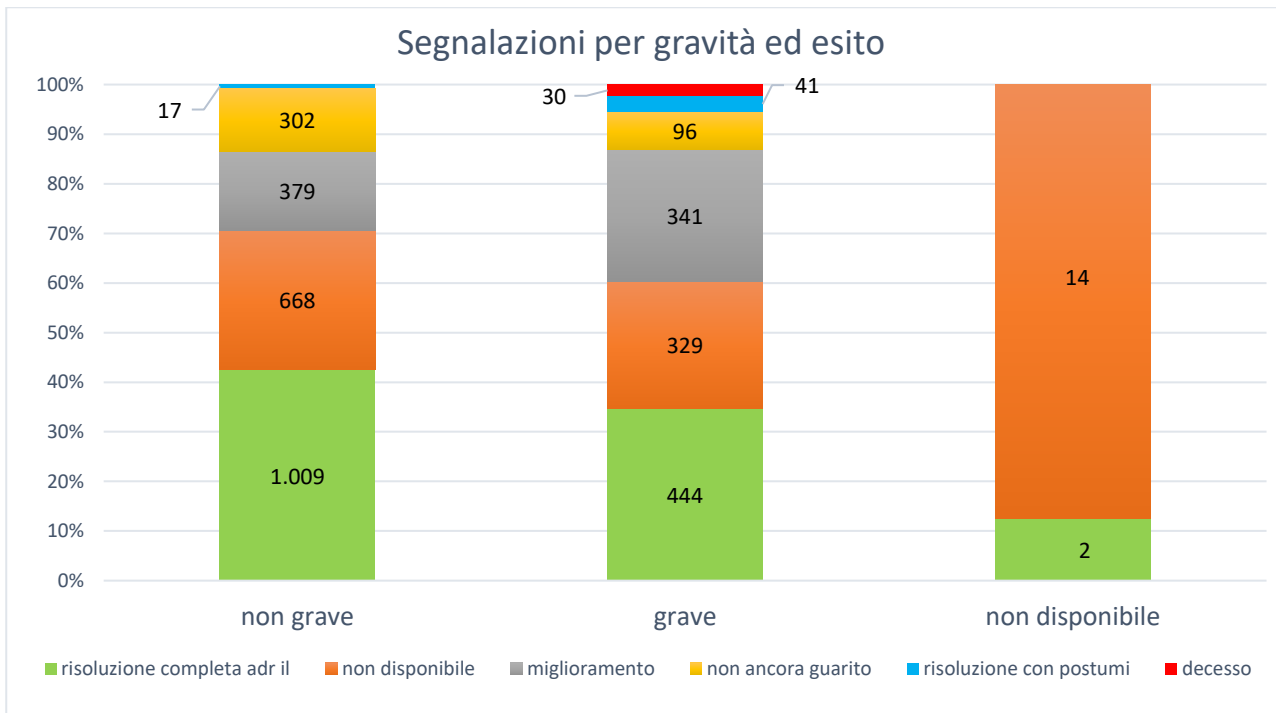


Figura 14. Distribuzione per gravità del caso ed esito delle ADR

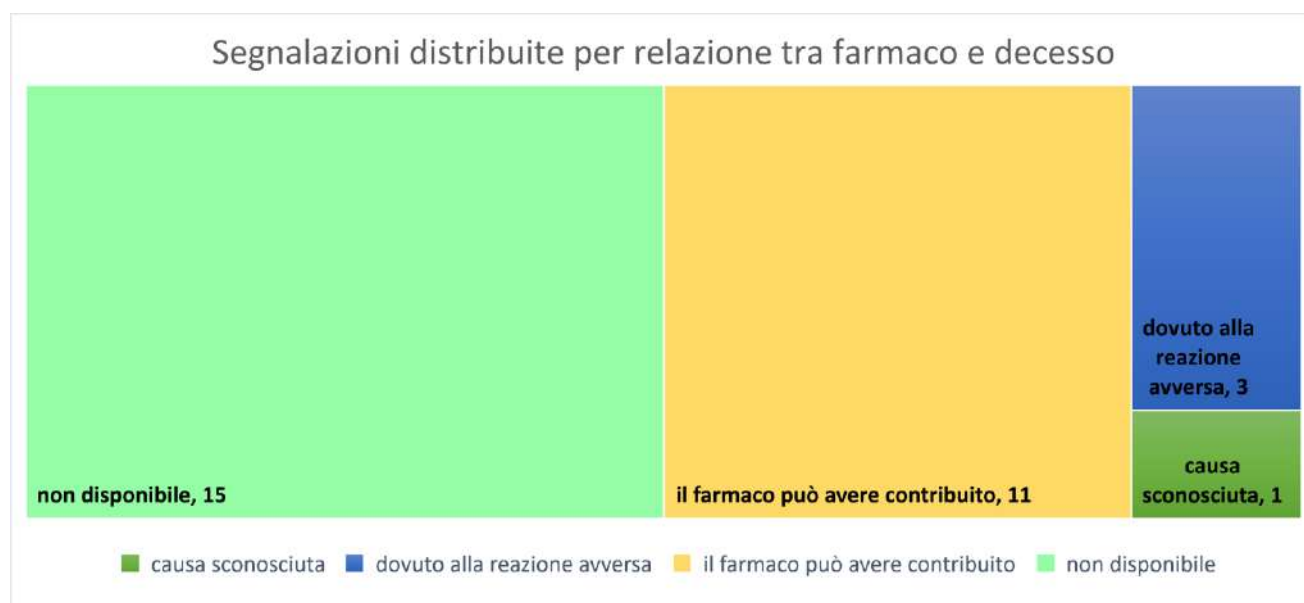


Nel corso dell'anno 2019 sono state inserite 30 schede che hanno riportato come esito il decesso del paziente, 18 di queste hanno riguardato persone più anziane (over 65) e 12

adulti (18-65 anni); 7 schede di decesso sono state inserite direttamente in Eudra Vigilance da parte delle Aziende farmaceutiche; delle restanti schede inserite in RNF da parte dei RAFV (n. 23) solo 17 riportano in allegato la relazione clinica come previsto dalla normativa.

Delle 30 segnalazioni con esito decesso, il campo strutturato "Relazione ADR-decesso" è stato compilato come riportato nella Figura **15**:

Figura 15. Relazione tra reazione avversa e decesso



In **tabella 3** sono elencate, per ciascuna scheda, informazioni riassuntive relative alla causa del decesso desunte dai dati riportati nelle schede e nelle relazioni cliniche annesse.

Tabella 3. Motivo del decesso

N.	Motivo del decesso sulla base delle informazioni disponibili in RNF
1	Cachessia secondaria a adenocarcinoma gastrico avanzato in pz in trattamento con schema terapeutico lenalidomide/desametasone II linea per mieloma multiplo
2	Progressione di carcinoma mucinoso pancreatico con multiple metastasi epatiche in pz in trattamento con schema terapeutico lenalidomide/desametasone II linea per mieloma multiplo
3	Cachessia neoplastica in pz in terapia con ruxolitinib per carcinoma squamo-cellulare del cuoio capelluto in rapida evoluzione metastatica ai linfonodi laterocervicali con peggioramento delle condizioni cliniche
4	Rabdomiolisi e IRA da trabectedina non responsiva a dialisi e idratazione in pz già in tossicità midollare supportata da fattori di crescita
5	Progressione di malattia per comparsa di ulteriori multiple lesioni secondarie a livello polmonare in pz in terapia con pembrolizumab
6	Rialzo della creatinina, oligo-anuria verosimilmente da abuso di FANS e lisi tumorale e peggioramento delle condizioni generali in pz in terapia con atezolizumab per tumore del polmone

7	Coma per emorragia ponto-mesencefalica in pz con in terapia con edoxaban con storia di cardiopatia ipertensiva, fibrillazione atriale parossistica, ipertrofia prostatica e insufficienza renale cronica
8	Progressione di malattia in pz in terapia con cabozantinib per cancro epatico e cirrosi epatica da HBV
9	Quadro clinico e radiologico di non univoca interpretazione (progressione di malattia o ADR iatrogena o ipotesi infettiva) in pz affetta da adenocarcinoma polmonare poco differenziato con metastasi, ricoverata per peggioramento del quadro respiratorio
10	Insufficienza respiratoria e cardiaca in pz affetta da carcinoma neuroendocrino della cute in terapia con avelumab
11	Decesso per cause sconosciute in pz con edema alveolare, sindrome emolitica uremica su base infettiva/danno microvascolare dovuto a infezione in terapia con alemtuzumab e cortisone per sclerosi multipla
12	Arresto cardiaco al domicilio. Il pz era affetto da doppia neoplasia primitiva, prostatica e vescicale ed era in trattamento con abiraterone e con cisplatino e gemcitabina
13	Tromboembolia massiva cardiaca da enoxaparina
14	Tromboembolia massiva cardiaca da enoxaparina
15	Acidosi metabolica con iperlattacidemia da metformina e insufficienza renale acuta con arresto cardio-circolatorio in pz con anamnesi di ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito tipo 2, colecisti con litiasi, cisti renali bilaterali, in terapia con metformina e triatec
16	Emorragia cerebrale in pz sottoposto ad asportazione di tumore cerebrale in trattamento con enoxaparina
17	Emorragia cerebrale in pz in terapia dal 2012 con apixaban e cardioasa per fibrillazione atriale parossistica sintomatica In anamnesi scompenso cardiaco e stenosi valvolare aortica di grado severo (sottoposto a impianto valvolare aortico transcateretere), ipertensione arteriosa, ipotiroidismo iatrogeno da pregresso trattamento con amiodarone, parkinsonismo vascolare, ipertrofia prostatica benigna, ipercolesterolemia
18	Decesso a seguito di grave ipotensione dovuta ad errore di preparazione del prodotto
19	Decesso riscontrato in fase di follow-up dovuto a progressione di malattia, caso emerso nell'ambito di uno studio non-interventistico retrospettivo
20	Decesso riscontrato in fase di follow-up dovuto a progressione di malattia, caso emerso nell'ambito di uno studio non-interventistico retrospettivo
21	Decesso riscontrato in fase di follow-up dovuto a progressione di malattia, caso emerso nell'ambito di uno studio non-interventistico retrospettivo
22	Decesso non dovuto al farmaco ma a peggioramento della funzione cardiaca secondaria a sepsi per infezione del catetere per la dialisi
23	Arresto cardiocircolatorio in pz in terapia con enzalutamide per carcinoma prostatico
24	Decesso in pz affetto da carcinoma al coledoco (segnalazione da cittadino)

25	Polmonite e sepsi da Pseudomonas Aeruginosa resistente a piperacillina/tazobactam, rapido deterioramento del quadro respiratorio in pz in terapia con ibrutinib
26	Emorragia cerebrale e ictus emorragico in pz in terapia con ibrutinib, in anamnesi multiple comorbidità (cardiopatía ischemica post-infartuale, fibrillazione atriale, insufficienza renale cronica, piastrinopenia relata alla malattia)
27	Shock settico in pz in terapia con eculizumab per emoglobinuria parossistica notturna
28	Sospetta meningite batterica, iperpiressia, shock settico, ipotensione refrattaria ad amine, arresto cardiocircolatorio in pz immunodepresso
29	Arresto cardiocircolatorio in insufficienza renale acuta con severa acidosi lattica in pz con diabete di tipo 2 in terapia con metformina. Il vomito e la diarrea dei giorni precedenti l'evento, con la conseguente disidratazione e insufficienza renale cronica, hanno probabilmente influito nel precipitare l'insufficienza renale acuta e bloccare l'eliminazione della metformina che la pz assumeva
30	Pancitopenia, piastrinopenia autoimmune non responsiva ai trattamenti e anemia emolitica in pz affetto da glioblastoma cerebrale in terapia con temozolamide e radioterapia

7. Classificazione delle segnalazioni per nesso di causalità

La valutazione del nesso di causalità tra la reazione avversa e il farmaco o vaccino sospetto (coppia farmaco-reazione) permette di determinare la probabilità che un certo evento avverso sia effettivamente dovuto alla terapia assunta dal paziente piuttosto che al risultato di altri fattori e viene effettuata da parte del CRFV.

Per tutte le segnalazioni classificate come gravi, come previsto dalle linee guida AIFA, la valutazione del causality assessment viene effettuata utilizzando:

- per i farmaci l'algoritmo di Naranjo; le Categorie di nesso di causalità che ne possono derivare sono: correlazione dubbia, possibile, probabile o certa;
- per i vaccini l'algoritmo decisionale WHO; le Categorie di nesso di causalità che ne possono derivare sono: evento inclassificabile, non correlabile, indeterminato o correlabile alla somministrazione del vaccino.

Il risultato ottenuto tramite l'applicazione degli algoritmi risulta utile, soprattutto durante l'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 (de-challenge e re-challenge); assenza di cause o altri fattori confondenti, conferma medica sulla base di elementi oggettivi.

Nelle categorie **"probabile, possibile, indeterminato e non correlabile"** vi

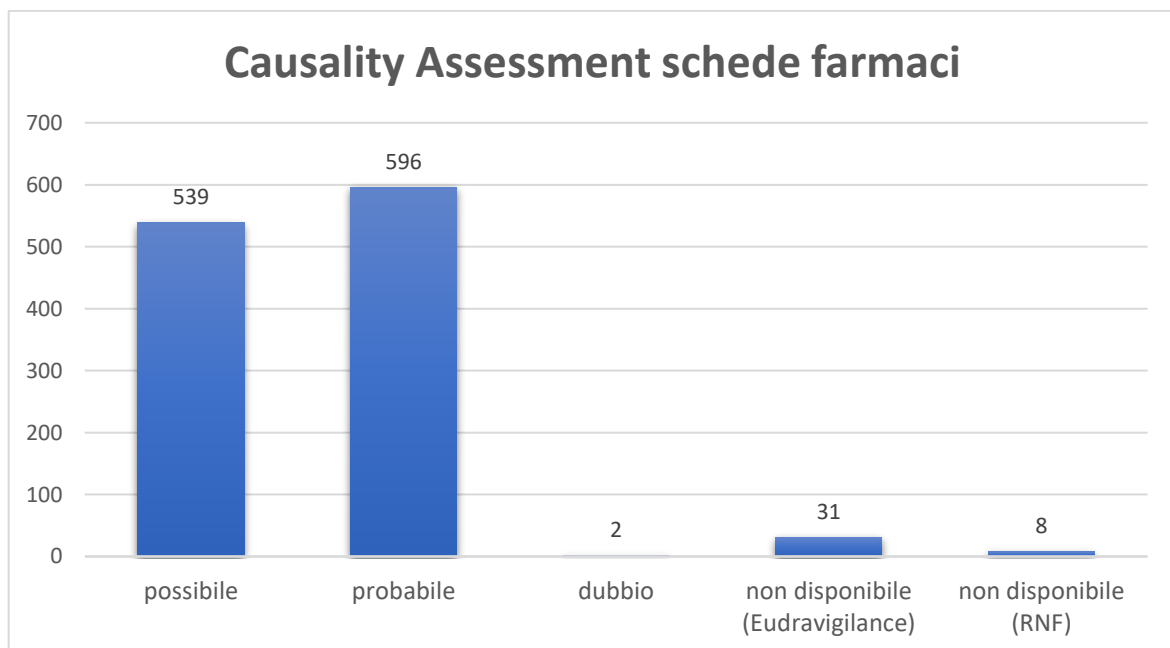
rientrano, invece, tutti quei casi per cui esistono condizioni che possono predisporre all'insorgenza della ADR, nei quali non si può escludere la plausibilità biologica e vi sono fattori confondenti (ad esempio patologie concomitanti, fattori di rischio, altri farmaci) che potrebbero aver contribuito 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 2019, la valutazione del nesso di causalità è stata effettuata sul 97% delle schede riportate come gravi, 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 nella **Figura 16** per i farmaci e nella **Figura 17** per i vaccini.

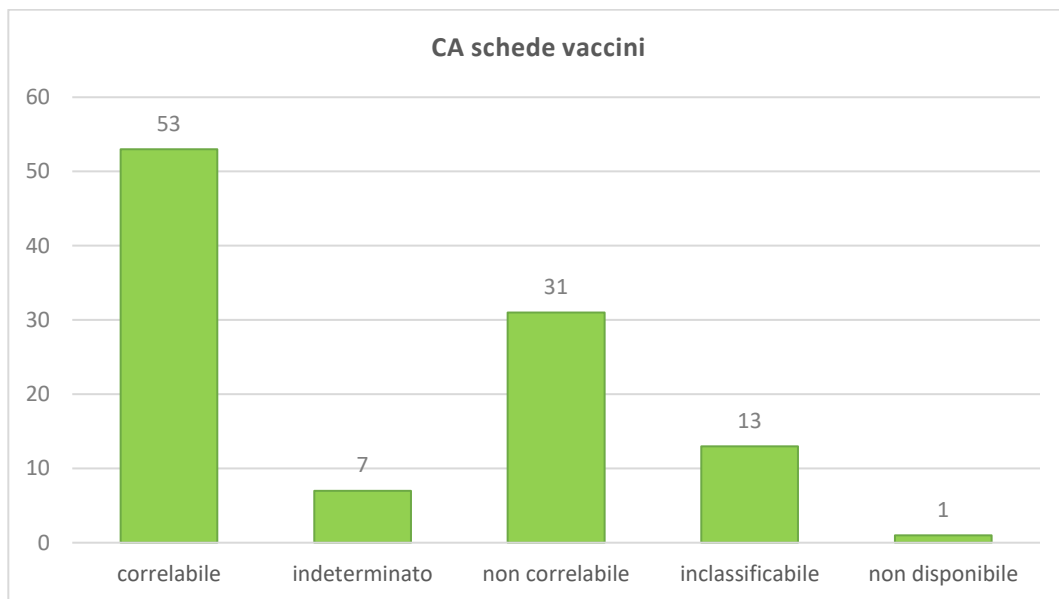
Figura 16. Distribuzione delle segnalazioni per nesso di causalità – segnalazioni da FARMACI



Per le 31 schede di segnalazione di ADR da farmaco provenienti da Eudravigilance (EV) il nesso di causalità non è stato valutato, come da procedura operativa del CRFV.

Per 8 schede di segnalazione di ADR da farmaco provenienti dalla RNF non è stato valutato il nesso di causalità poiché tali schede appartengono a un gruppo di segnalazioni inserite il 13/09/2019 ed aggiornate solamente a fine Gennaio 2020; purtroppo, essendo trascorsi più di 12 mesi dall'inserimento in RNF, tali schede non sono più modificabili.

Figura 17. Distribuzione delle segnalazioni per nesso di causalità – segnalazioni da VACCINI



Per 1 scheda di segnalazione di ADR da vaccino provenienti da Eudravigilance (EV) non è stato valutato il nesso di causalità, come da procedura operativa del CRFV.

8. Criteri di qualità delle schede di segnalazione

La gestione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse non si limita solo alla raccolta e all'inserimento delle informazioni nella RNF, ma riguarda anche la valutazione, come già indicato, del nesso di causalità tra farmaco e reazione (*causality assessment*) e l'analisi dei potenziali segnali di sicurezza (analisi quantitative).

Gli elementi minimi per considerare valida una segnalazione da un punto di vista regolatorio sono quattro:

- segnalatore identificabile;
- paziente;
- reazione avversa;
- farmaco sospetto;

ma essi da soli difficilmente consentono un'adeguata valutazione del caso.

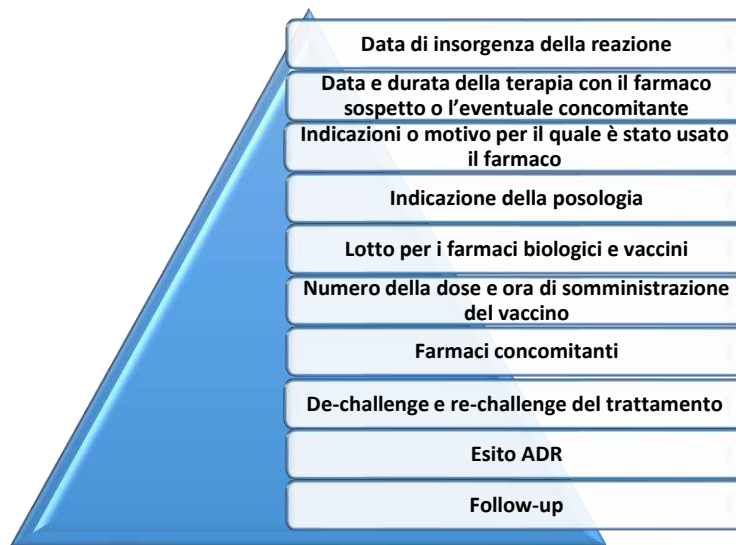
Per un'appropriata valutazione e per consentire l'applicazione degli algoritmi nel 2019, particolare attenzione è stata rivolta alla **qualità** nella compilazione delle segnalazioni di sospetta reazione avversa.

L'avvento della nuova Rete di FV e l'avvio dei nuovi progetti di FV attiva regionali e multiregionali AIFA ha richiesto una maggiore qualità nelle schede inserite.

Per poter valutare adeguatamente ogni singolo caso e inserire in RNF schede di buona qualità è necessario focalizzare l'attenzione su:

- completezza e rilevanza delle informazioni;
- accuratezza;
- consistenza e precisione;
- attività di follow-up.

Una scheda per essere completa, oltre i 4 requisiti minimi, dovrebbe contenere:



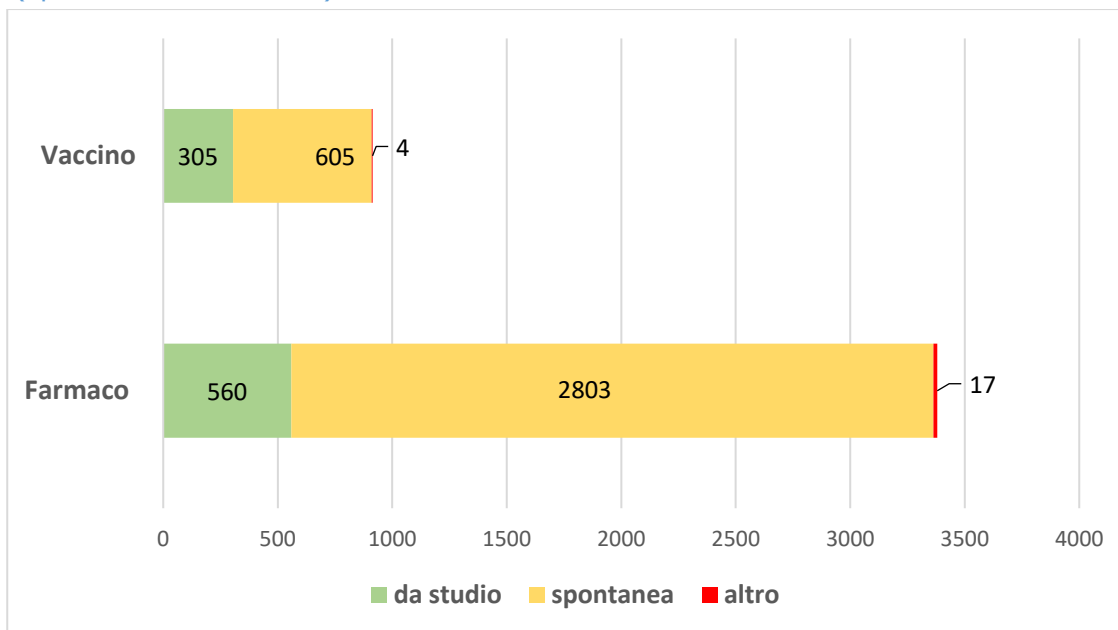
La valutazione della completezza dei dati presenti nelle schede inserite nell'anno 2019 nella RNF è di seguito rappresentata:

- n. 3.512 (96%) schede riportano il campo **data di insorgenza della reazione**; tale dato risulta *non disponibile* in n. 160 schede (4%);
- n. 1.098 (30%) schede non riportano la data di inizio della terapia; in n. 1.644 (45%) schede manca, invece, la data di fine della terapia, mentre in n. 1.079 (29%) schede queste due informazioni sono mancanti;
- in n. 2.641 (72%) schede sono riportate sia la **data di inizio** sia la **data di fine della terapia** con S.M/P.A. segnalati come sospetti;
- n. 669 (18%) schede non presentano compilato il campo relativo all'**Indicazione per il quale il farmaco è utilizzato**;
- in n. 941 (26%) schede non è stata riportata **l'indicazione della posologia del farmaco sospetto**;
- il campo **lotto** risulta *non disponibile* in n. 736 schede di segnalazione, di cui n. 344 schede relative a **vaccini** sospetti segnalati e n. 392 schede relative a **farmaci biologici** segnalati;
- il campo "de-challenge" nella sezione S.M/P.A. sospetto non è stato completato in n. 2421 schede (55%)
- il campo "re-challenge" nella sezione S.M/P.A. sospetto non è stato completato in n. 2895 schede (66%)
- in n. 1.011 schede di segnalazione l'**esito** è riportato come non disponibile e in n. 367 come non ancora guarito.

I farmaci oggetto delle segnalazioni

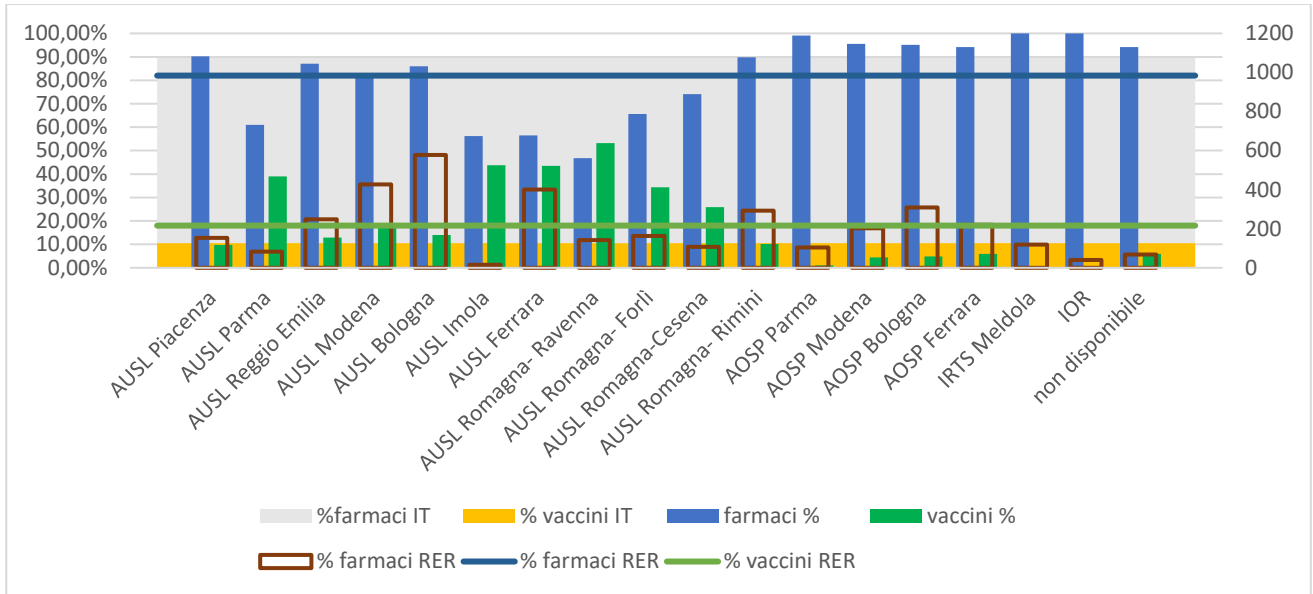
La maggior parte delle segnalazioni raccolte nel 2019 in Emilia-Romagna riguarda farmaci (87%). La **figura 18** riporta il numero delle segnalazioni relative a farmaci o a vaccini distinte in base al tipo di segnalazione (spontanea o da studio) ed emerge un elevato numero di segnalazioni spontanee rispetto a quelle da studio.

Figura 18. Numero delle segnalazioni da farmaco o da vaccino, distribuzione in base alla tipologia (spontanea o da studio)



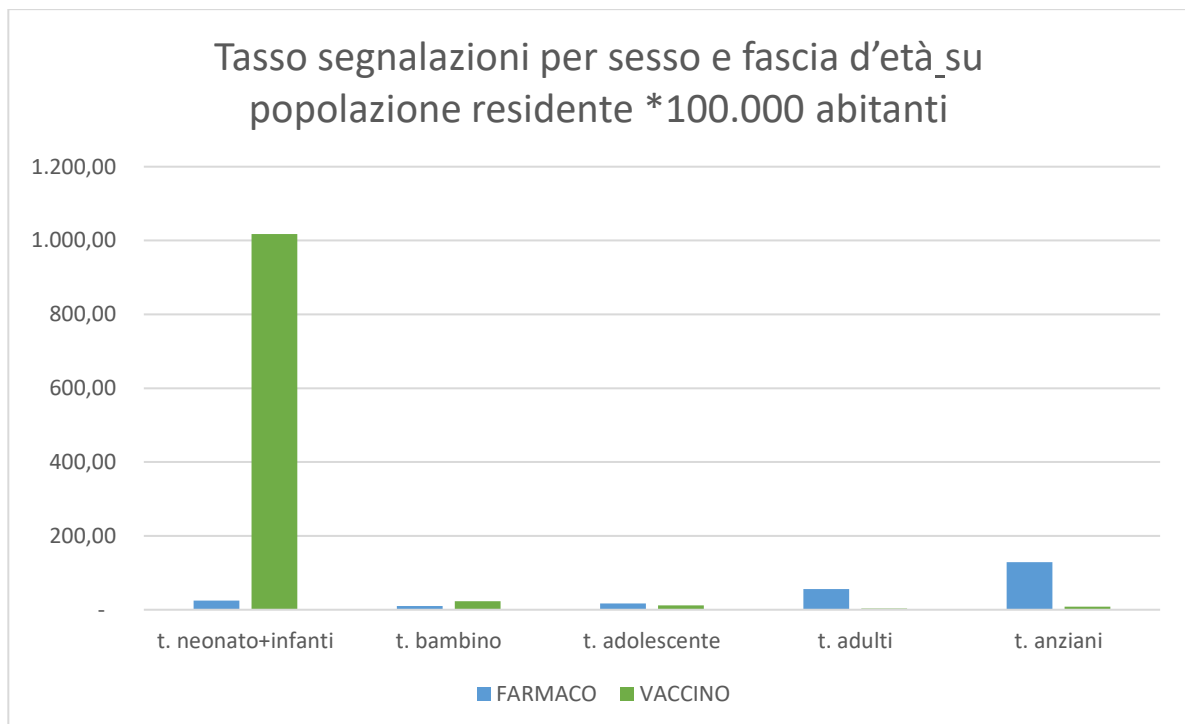
Nel grafico che segue (**figura 19**) si rappresenta la distribuzione in percentuale del numero di segnalazioni da farmaco o da vaccino per Struttura sanitaria, confrontandoli con i dati medi nazionali.

Figura 19. Percentuale di segnalazione da farmaco o da vaccino, distribuzione per Struttura sanitaria



Analizzando le segnalazioni per fascia d'età (fasce di età riportate a pag.13 del presente documento), la maggior parte di quelle relative a vaccino si attribuiscono come atteso nella popolazione pediatrica (**Figura 20**).

Figura 20. Tasso di segnalazione per fascia d'età (*100.000 ab) delle schede relative a farmaco o vaccino



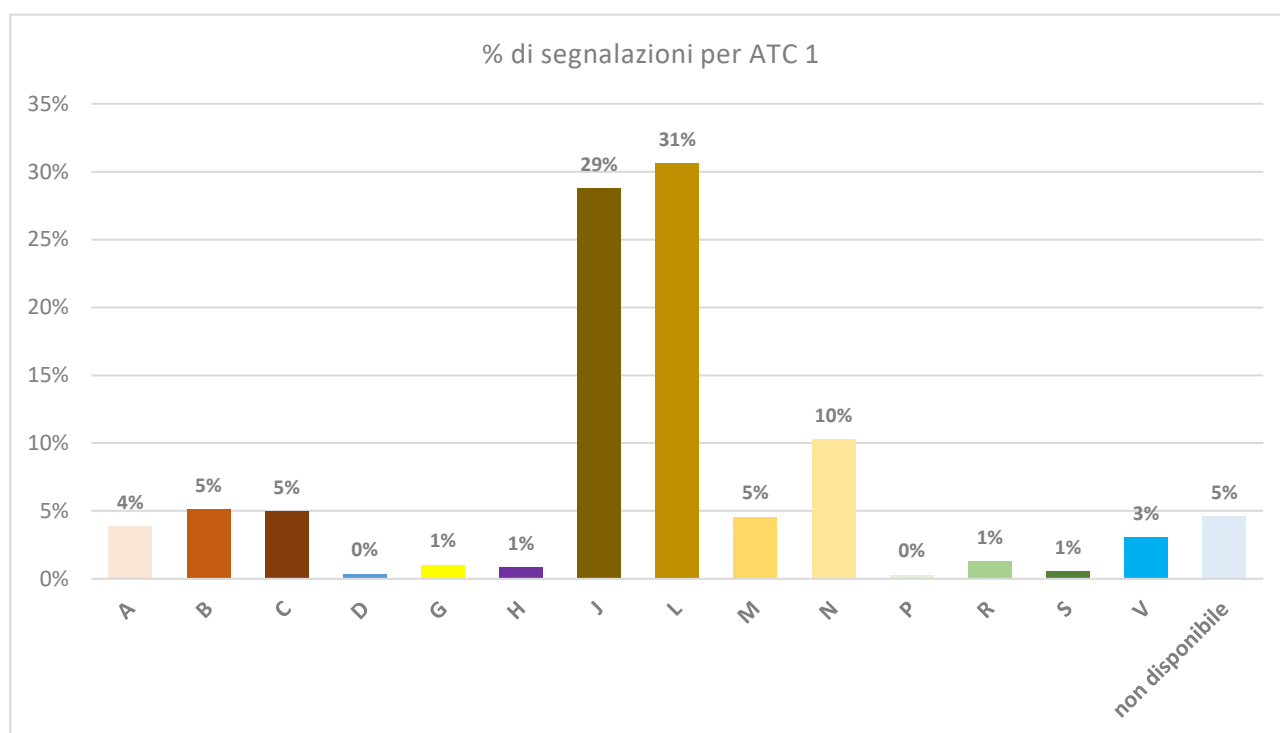
I principi attivi maggiormente segnalati nell'anno sono stati: il paclitaxel (n.135, di cui il 17% gravi), l'associazione amoxicillina e acido clavulanico (n.118, di cui il 69% gravi).

Al terzo e quarto posto vi sono rispettivamente il letrozolo (n. 77, di cui il 12% gravi) e l'anastrazolo (n.71,8% grave).

Nella **Tabella A** in Appendice viene riportato il numero di volte in cui ciascun farmaco è stato segnalato come sospetto nell'anno 2019.

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), gli antineoplastici e gli immunomodulatori (ATC L), **Figura 21**.

Figura 21: distribuzione per ATC di I livello dei farmaci riportati come sospetti



Segnalazioni di eventi avversi a seguito di vaccinazione

Nell'anno 2019, le segnalazioni di eventi avversi a seguito di vaccinazione sono state 648, pari al 18% sul totale delle schede inserite in RNF nell'anno in analisi e pari a un tasso di 3,45 ogni 10.000 dosi di vaccino somministrate su un totale di 1.878.326 dosi vaccinali somministrate.

Le segnalazioni di eventi avversi a vaccino riguardano soggetti di età compresa tra 0 e 2 anni (331 segnalazioni, 51% sul totale delle schede da vaccino) che, insieme alle 100 segnalazioni raccolte per la fascia tra 2-14 anni e alle 28 segnalazioni negli adolescenti, ammontano a 459 segnalazioni complessive nei soggetti da 0 a 17 anni.

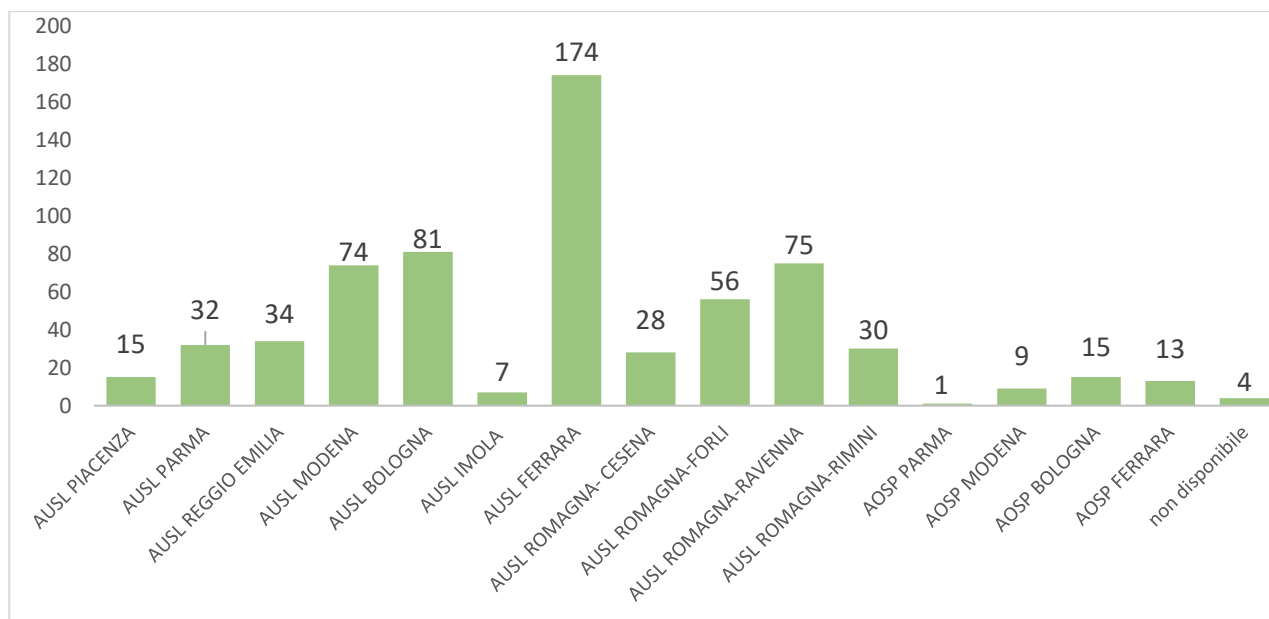
Novantadue (92) schede riguardano soggetti adulti e 91 gli anziani; in 6 schede, invece, non è stata specificata l'età del paziente che ha manifestato la reazione avversa.

Le segnalazioni classificate come gravi sono state 106 (pari al 16% sul totale delle schede da vaccino) e pari a un tasso dello 0,6 ogni 10.000 dosi somministrate.

Delle 106 segnalazioni gravi è stata condotta la valutazione del nesso di causalità tra l'evento avverso e il vaccino, dal quale è emersa una correlazione nella metà dei casi. I casi correlabili riguardano prevalentemente (cioè segnalati un numero di volte ≥ 5) eventi quali: convulsione febbrile, piressia/iperpiressia, vomito, malessere, pianto. Le convulsioni febbrili (che comprendono le crisi convulsive associate a febbre) classificate come gravi e correlabili alla vaccinazione sono state 16 in totale, di cui solo un caso non ancora guarito al momento della segnalazione mentre negli altri casi, fatta eccezione per una scheda in cui non è stato riportato l'esito, l'evento si è sempre risolto.

Analizzando la distribuzione delle segnalazioni di AEFI tra le varie province della Regione (figura 22) è emersa una disproporzione nel numero di schede raccolte, con un picco nel territorio dell'Azienda USL di Ferrara (pari al 27%) da attribuire alla prosecuzione delle attività avviate nel 2016 mediante l'ausilio di uno specifico progetto di FV attiva. Tale progetto ha visto il coinvolgimento diretto dei genitori dei bambini vaccinati nella segnalazione di sospetti AEFI ed è proseguito in modo proficuo, nonostante la fine dello stanziamento dei fondi, grazie anche all'uso dell'applicativo web dedicato.

Figura 22. Numero di segnalazioni da vaccino, distribuzione per Struttura sanitaria



Il vaccino più frequentemente segnalato risulta essere il vaccino esavalente (vaccinazione obbligatoria); seguono lo pneumococcico polisaccaridico coniugato 13 valente adsorbito e il meningococco B multicomponente (vaccinazioni non obbligatorie, ma fortemente raccomandate). **(Tabella 4)**

Tabella 4: Vaccini maggiormente segnalati in Emilia-Romagna nel 2019 con almeno 10 segnalazioni

Vaccino	N. segnalazioni	% gravi
V. DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	127	11%
V. PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	122	7%
V. MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	112	15%
V. ROTAVIRUS	112	14%
V. MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	70	27%
V. MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y, CONIUGATO CON TOSSOIDE TETANICO	53	36%
V. PNEUMOCOCCICO	46	11%
V. DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO	44	9%
V. MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA	44	20%
V. DIFTERITE ADSORBITO/PERTOSSE ADSORBITO/TETANO ADSORBITO	36	8%
V. INFLUENZA VIRIONE SPLIT INATTIVATO	26	23%
V. PAPPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	23	4%
V. HERPES ZOSTER VIVO ATTENUATO	20	5%
V. DIFTERITE ADSORBITO/TETANO ADSORBITO	11	9%

Nel 2020 è stato avviato in regione Emilia-Romagna un progetto multiregionale di FV-attiva riguardante i vaccini in una corte di bambini fino ai 2 anni di età con l'obiettivo di aumentare ulteriormente la sensibilizzazione sia degli operatori sanitari sia dei cittadini alla segnalazione di eventi avversi.

Si riporta di seguito, a ogni buon fine, una sintesi del calendario vaccinale.

CALENDARIO VACCINALE⁵

VACCINAZIONI NEI BAMBINI DA ZERO A 6 ANNI

VACCINAZIONI OBBLIGATORIE:

- **Anti-difterica:** ciclo di base 3 dosi nel primo anno di vita e richiamo a 6 anni (obbligatoria per i nati dal 2001)
- **Anti-poliomielite:** ciclo di base 3 dosi nel primo anno di vita e richiamo a 6 anni (obbligatoria per i nati dal 2001)
- **Anti-tetanica:** ciclo di base 3 dosi nel primo anno di vita e richiamo a 6 anni (obbligatoria per i nati dal 2001)
- **Anti-epatite virale B:** 3 dosi nel primo anno di vita (obbligatoria per i nati dal 2001)
- **Anti-pertosse:** ciclo di base 3 dosi nel primo anno di vita e richiamo a 6 anni (obbligatoria per i nati dal 2001)
- **Anti-Haemophilus influenzae tipo b:** 3 dosi nel primo anno di vita (obbligatoria per i nati dal 2001)
- **Anti-varicella:** 1° dose nel secondo anno di vita e 2° dose a 6 anni (obbligatoria per i nati dal 2017)
- **Anti-morbillo:** 1° dose nel secondo anno di vita e 2° dose a 6 anni (obbligatoria per i nati dal 2001)
- **Anti-parotite:** 1° dose nel secondo anno di vita e 2° dose a 6 anni (obbligatoria per i nati dal 2001)
- **Anti-rosolia:** 1° dose nel secondo anno di vita e 2° dose a 6 anni (obbligatoria per i nati dal 2001)

VACCINAZIONI RACCOMANDATE

- **Anti-meningococcica B:** 3 o 4 dosi nel primo anno di vita, a seconda del mese di somministrazione della prima dose (fortemente raccomandata per i nati a partire dal 2017)
- **Anti-rotavirus:** 2 o 3 dosi nel primo anno di vita, a seconda del tipo di vaccino (fortemente raccomandata per i nati a partire dal 2017)
- **Anti-pneumococcica:** 3 dosi nel primo anno di vita (fortemente raccomandata per i nati a partire dal 2012)
- **Anti-meningococcica C:** 1° dose nel secondo anno di vita (fortemente raccomandata per i nati a partire dal 2012).

VACCINAZIONI NEGLI ADOLESCENTI

- **Anti-difterica:** richiamo (obbligatoria per i nati dal 2001)
- **Anti-poliomielite:** richiamo (obbligatoria per i nati dal 2001)
- **Anti-tetanica:** richiamo (obbligatoria per i nati dal 2001)
- **Anti-pertosse:** richiamo (obbligatoria per i nati dal 2001)
- **Anti-HPV** per le ragazze e i ragazzi (2 dosi nel corso del 12° anno di vita)
- **Anti-meningococcica** tetravalente ACWY135 (1 dose).

VACCINAZIONI NEGLI ADULTI

- **Anti-pneumococcica** negli over 65
- **Anti-zoster** negli over 65
- **Anti-influenzale** per tutte le persone oltre i 64 anni.

Di seguito un focus sugli eventi avversi di maggiore rilevanza occorsi nei soggetti da 0 a 6 anni, negli adolescenti e negli adulti.

⁵ *Calendario vaccinale:*

<http://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4829&area=vaccinazioni&menu=vuoto>

Vaccino esavalente

Il vaccino con il maggior numero di segnalazioni è stato l'**esavalente** (127 segnalazioni) di cui 14 gravi e di esse solo 6 sono risultate correlabili, aventi come esito il miglioramento o la risoluzione completa; corrispondono rispettivamente a un tasso di segnalazione pari a 13,05 casi su 10.000 dosi e a un tasso di segnalazione specifico di reazioni gravi e correlabili di 0,6 casi ogni 10.000 dosi.

Gli eventi avversi riportati come gravi e correlabili al vaccino esavalente sono stati: convulsione febbrile (3), diarrea, dolore addominale, episodio di apnea, inarcamento della schiena, irrequietezza, pallore, pianto (2), piressia (3), sguardo fisso, stanchezza, vomito.

Come da calendario vaccinale (anno 2019), il vaccino esavalente viene somministrato al 3° -5° e 11° mese dalla nascita insieme al vaccino **pneumococcico coniugato 13-valente** nella stessa seduta vaccinale e gli eventi avversi segnalati sono generalmente attribuiti, indistintamente, ai due vaccini co-somministrati.

Vaccino pneumococcico

Per il vaccino pneumococcico coniugato 13-valente sono state raccolte 122 segnalazioni di cui 9 gravi con esito di risoluzione o miglioramento e di queste 6 correlabili che corrispondono a un tasso di segnalazione pari a 11,2 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 (6) sono: convulsione febbrile (2), dispnea, dolore addominale, episodio di apnea, inarcamento della schiena, piressia/iperpiressia, pianto, reazione in sede di vaccinazione, sensazione di corpo estraneo, sguardo fisso (1).

Nella popolazione adulta e anziana sono state raccolte 16 segnalazioni da vaccino anti pneumococcico 13-valente (Prevenar13^R) delle 122 segnalazioni inserite - di cui 2 gravi correlabili che riportano reazione locale, iperpiressia; sensazione di corpo estraneo e dispnea - e 46 da anti pneumococcico 23-valente (Pneumova^R) di cui 5 gravi e di queste 3 correlabili dove gli eventi verificatisi sono: sensazione di corpo estraneo, parestesia orale, ipersensibilità; malessere, parestesia e iperpiressia, reazione in sede di iniezione, presincope e malessere.

Vaccino MPRV

Le segnalazioni relative al vaccino contro **morbillo/parotite/rosolia/varicella** sono state 70 in totale di cui 19 riportate come gravi e di esse 15 correlabili che corrispondono a un tasso di segnalazione pari a 14,7 casi su 10.000 dosi e a un tasso di segnalazione specifico di reazioni gravi e correlabili di 3,1 casi ogni 10.000 dosi.

Tra le segnalazioni gravi e correlabili gli eventi riportati sono stati: trombocitopenia (2) e porpora trombocitopenica (1), convulsione febbrile (4), iperpiressia (3), piressia,

eruzione cutanea, ematoma (2), alterazione dell'andatura, appetito ridotto, diarrea, disorientamento, ecchimosi, iperemia oculare, linfadenopatia, malessere, paralisi dello sguardo, petecchie, pianto, rigidità muscolare, sguardo fisso, sonnolenza (1).

Vaccino MPR

Il vaccino contro **morbillo/parotite/rosolia** ha fatto registrare 44 segnalazioni di cui 9 gravi e di queste 7 correlabili che corrispondono a un tasso di segnalazione pari a 9,19 casi su 10.000 dosi e a un tasso di segnalazione specifico di reazioni gravi e correlabili di 1,5 casi ogni 10.000 dosi. Gli eventi avversi riportati come gravi e correlabili al vaccino MPR sono stati: crisi convulsive, perdita di coscienza, piressia, sguardo fisso.

Vaccino Varicella

Le segnalazioni relative al vaccino contro la sola **varicella** sono state 9 (con un tasso di segnalazione generale di 3,3 ogni 10.000 dosi somministrate di cui solo un caso riportato come grave, ma valutato come inclassificabile per mancanza di informazioni di base per procedere al nesso di causalità).

Vaccino MenB

Le segnalazioni registrate nella RNF per il vaccino contro il **meningococco B** sono state in totale 112, di cui 17 gravi e di queste 12 correlabili che corrispondono a un tasso di segnalazione pari a 8,7 casi su 10.000 dosi e a un tasso di segnalazione specifico di reazioni gravi e correlabili di 0,9 casi ogni 10.000 dosi.

Gli eventi avversi riportati come gravi e correlabili al vaccino antimeningococco B sono: convulsione febbrile, vomito (4), piressia, ipotonia (3), cianosi, pallore(2), brividi, cefalea, diarrea, diarrea emorragica, disidratazione, dispnea, disturbo del movimento oculare, eritema della faringe, esantema eritematoso, malattia di Kawasaki, perdita di coscienza, pianto, sincope, tachipnea, tumefazione (1). Tali casi si sono risolti completamente o con il miglioramento delle condizioni cliniche del paziente; in un unico caso l'evento (convulsione febbrile) non era ancora risolto al momento della segnalazione, in 3 casi l'esito non è stato riportato.

Vaccino Rotavirus

Nell'anno 2019 sono state registrate 112 segnalazioni legate a **rotavirus**, di cui 16 gravi di queste 11 correlabili con un tasso di 18,45 casi su 10.000 dosi e quello calcolato sulle sole reazioni gravi e correlabili pari a 1,81.

Dei casi gravi correlabili (11) sono stati segnalati 2 casi di intussuscezione con risoluzione completa mentre gli altri eventi riportati, tutti con frequenza pari a 1, sono:

diarrea e diarrea emorragica, disidratazione, dispnea, dolore addominale, ematochezia, feci mucose, inarcamento della schiena, iperpiressia ipotonia e iporesponsività agli stimoli, irritabilità, lamentoso, melena, pallore, peso diminuito, pianto, piressia, sguardo fisso, vomito.

Tra le 16 segnalazioni gravi 11 riportano risoluzione completa e 5 esito non disponibile. Nel 66% dei casi il vaccino anti-rotavirus è stato segnalato insieme ad altro vaccino sospetto e solo in 38 schede (34 %) è stato riportato come unico sospetto.

Vaccino meningococcico- MenC

Le segnalazioni relative al vaccino meningococcico- MenC è stata una (1), classificata come grave ma i cui eventi (asma e bronchite) sono stati valutati come non correlabili alla vaccinazione. Il vaccino meningococcico- MenC è stato segnalato con altri due vaccini sospetti (esavalente e MPR).

Vaccino meningococcico-ACWY135

Le segnalazioni relative al vaccino meningococcico -ACWY135 sono state 53, di cui 18 classificate come gravi e di queste 7 valutate correlabili che corrispondono a un tasso di segnalazione pari a 6,4 casi su 10.000 dosi e a tasso di segnalazione specifico di reazioni gravi e correlabili di 0,9 casi ogni 10.000 dosi.

Gli eventi riportati come gravi e correlabili sono: convulsione febbrile (2), eritema multiforme, iperpiressia (3) piressia, prurito, eruzione cutanea (2), diarrea, eruzione cutanea maculo-papulare (2) e trombocitopenia. Le reazioni avverse insorte nella fascia da 0 a 6 anni sono state 44, negli adolescenti 7, negli adulti 2.

Vaccino HPV

Le segnalazioni da vaccino contro l'infezione da Papilloma Virus Umano (**HPV**) registrate nel 2019 sono state 28 (23 per il nono-valente e 5 da quadrivalente); una sola segnalazione da nonavalente classificata come grave ma i cui eventi (cefalea e vomito) non sono stati valutati come correlabili alla vaccinazione

Vaccino Zoster

Per i **vaccini anti-Zoster** sono state raccolte complessivamente 20 segnalazioni di cui 1 classificata come grave che riporta come evento un caso di iperpiressia, valutato inclassificabile, con un tasso di segnalazione pari a 8,98 casi su 10.000 dosi.

Vaccini antinfluenzali

Per i **vaccini antinfluenzali** sono state raccolte complessivamente 37 segnalazioni di cui 11 classificate come gravi e di queste solo 3 correlabili che corrispondono a tasso di segnalazione pari a 0,4 casi su 10.000 dosi e a un tasso di segnalazione specifico di reazioni gravi e correlabili di 0,03 casi ogni 10.000 dosi.

Nella fascia di età degli adulti e anziani sono state 34 le segnalazioni da vaccinazione antinfluenzale, di cui 10 classificate come gravi e di queste 2 correlabili riconducibili a eventi quali angioedema, dispnea, eritema, malessere iperpiressia e reazione in sede di vaccinazione in due persone anziane, delle quali entrambe con miglioramento dei sintomi al momento della segnalazione.

Nella fascia di età da 0 a 17 anni sono state registrate 3 segnalazioni, di cui 1 classificata come grave e di queste 1 correlabile riconducibile a un caso di convulsioni febbrili in un adolescente con risoluzione completa.

Altri vaccini

Sono state registrate 2 segnalazioni da vaccino epatite B da DNA ricombinante di cui entrambe non gravi che corrispondono a un tasso di segnalazione pari a 1,09 casi su 10.000 dosi somministrate e 3 segnalazioni da vaccino epatite A di cui 1 grave ma i cui eventi (astenia, cefalea, dolore a un arto, ipoglicemia e presincope) non sono stati valutati come correlabili alla vaccinazione corrispondono a un tasso di segnalazione pari a 1,9 casi su 10.000 dosi somministrate.

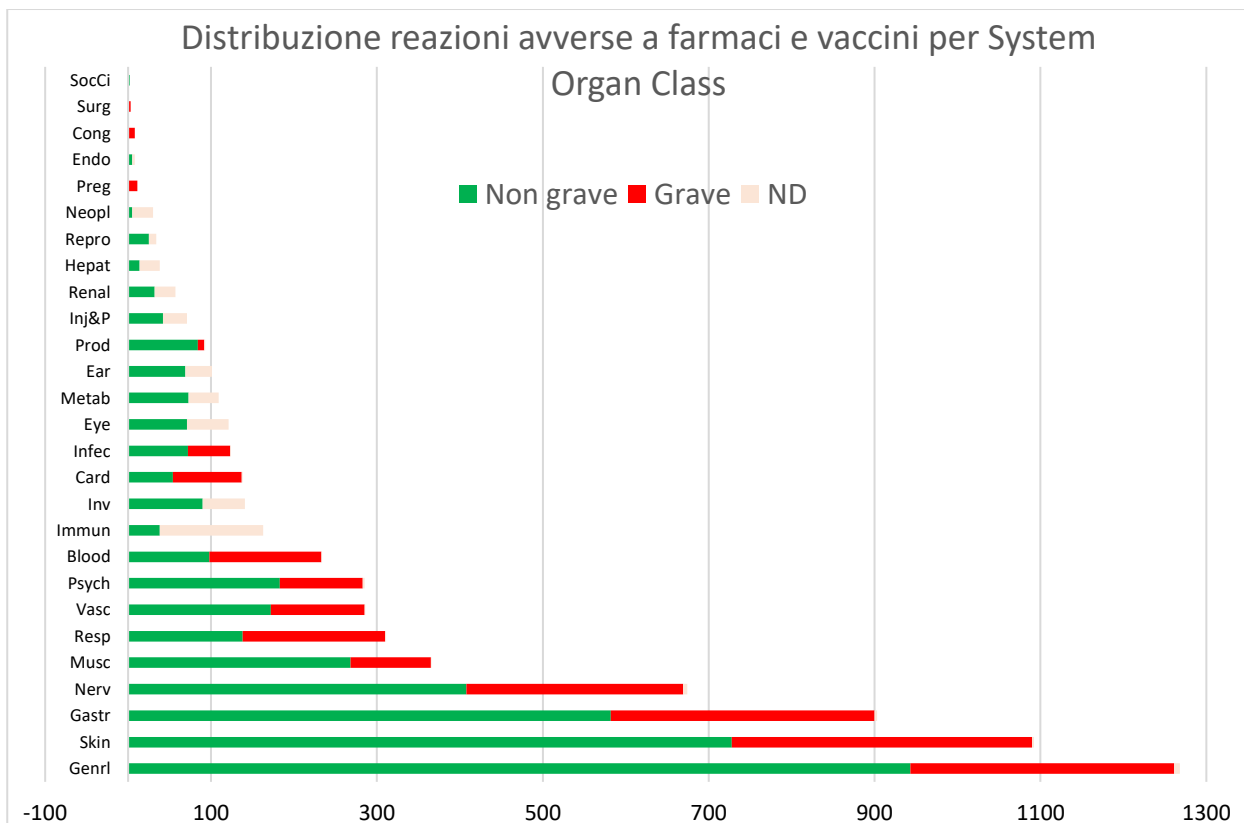
Le reazioni avverse oggetto delle segnalazioni

La **Figura 23** riporta la distribuzione di tutte le reazioni avverse oggetto delle segnalazioni, raggruppate per *System Organ Class* – SOC (I livello gerarchico della terminologia MedDRA⁶).

Le reazioni avverse più frequenti, come riscontrato anche negli anni precedenti, coinvolgono le seguenti SOC:

- “patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione” (n. 1.268) riconducibili soprattutto a ipertensione, astenia, farmaco inefficace, malessere;
- “patologie della cute e del tessuto sottocutaneo” (n.1.092, legate prevalentemente a reazioni di ipersensibilità cutanea);
- “patologie gastrointestinali” (n. 903), di cui le ADR più frequenti sono nausea, vomito, diarrea, dolore addominale;
- “patologie del sistema nervoso” (n. 674), riferite soprattutto a cefalea, parestesia, tremore, capogiro.

Figura 23: Distribuzione del numero di ADR gravi e non gravi secondo la classificazione per System Organ Class



⁶ 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

La Direttiva Europea 2010/84/EU definisce una sospetta reazione avversa "qualsiasi effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale" comprendendo anche i casi di abuso, misuso, uso *off-label*, overdose ed esposizione occupazionale.

Conseguentemente, anche in Italia, a partire dal 2013, le schede di segnalazione contengono una specifica sezione in cui il segnalatore può riportare se la reazione avversa è dovuta ad interazione farmacologica, abuso, uso *off-label*, errore terapeutico, misuso, *overdose* o esposizione occupazionale.

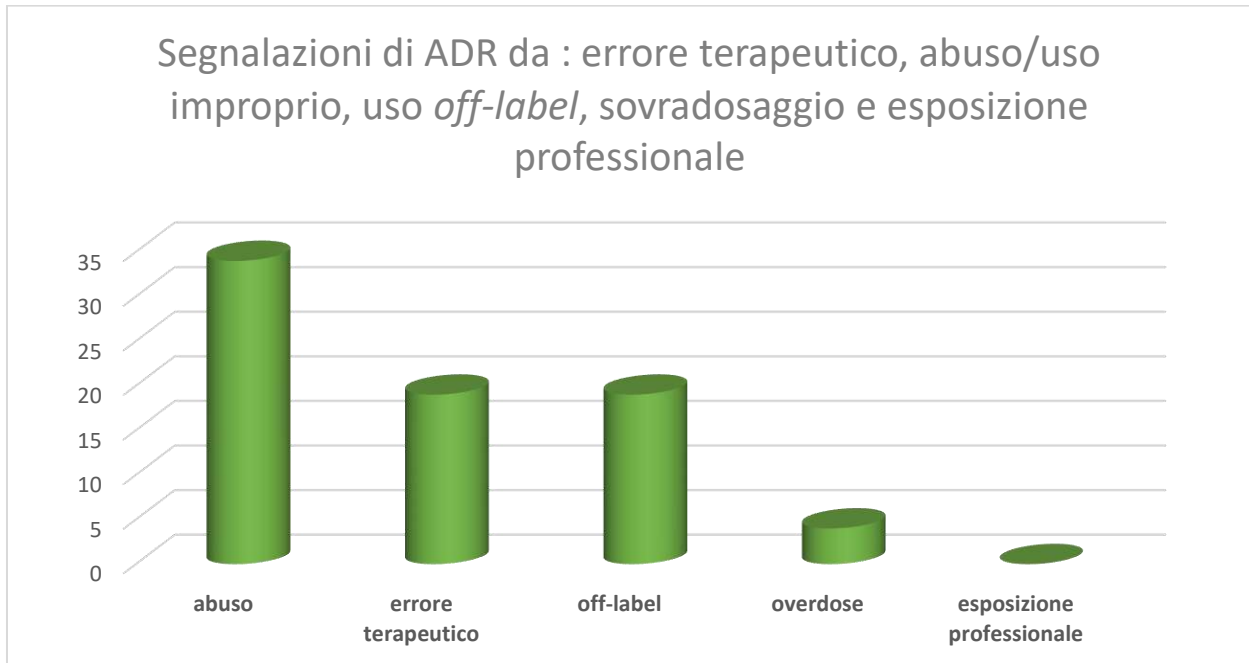
Nella **figura 24** è riportata la distribuzione delle segnalazioni di ADR da: errore terapeutico/misuso, abuso, uso *off-label*, sovradosaggio ed esposizione professionale. Le segnalazioni totali per l'anno 2019 relative alla Regione Emilia-Romagna nella RNF sono 3672, di queste 19 sono segnalazioni di ADR da errore terapeutico, 34 da abuso/uso improprio, 4 di overdose, 19 da uso *off-label*. Nessuna scheda è dovuta a segnalazioni di ADR da esposizione professionale.

Le segnalazioni relative ad abuso/uso improprio sono state 34 e nella maggior parte dei casi i farmaci responsabili appartengono alla categoria delle benzodiazepine, degli antidepressivi e degli analgesici. Di queste 34 schede solo 22 sono state inserite riportando sia il *Preferred Term* relativo all'abuso sia la specifica nel relativo campo strutturato.

Le schede di segnalazioni di ADR da overdose sono state 4, delle quali 3 riportano sia il *Preferred Term* sovradosaggio sia la specifica nel relativo campo strutturato; 1 riporta solo il *Preferred Term* sovradosaggio.

I casi di ADR per uso *off-label* dei farmaci sono stati 19, dei quali solamente 1 riporta sia il *Preferred Term* relativo all'uso *off-label* sia la specifica nel relativo campo testo strutturato; inoltre 1 di queste è stata causata da un'interazione farmacologica. I farmaci sospetti interagenti per i quali è stato completato lo specifico campo testo strutturato nella scheda e/o inserito il *Preferred Term* interazione farmacologica sono stati 24.

Figura 24: Distribuzione del numero di segnalazioni di ADR da errore terapeutico, abuso, uso *off-label*, sovradosaggio e esposizione professionale



I casi di errore terapeutico segnalati nel 2019 in Emilia-Romagna sono stati 19, pari allo 0,5% del totale delle segnalazioni inserite nella RNF.

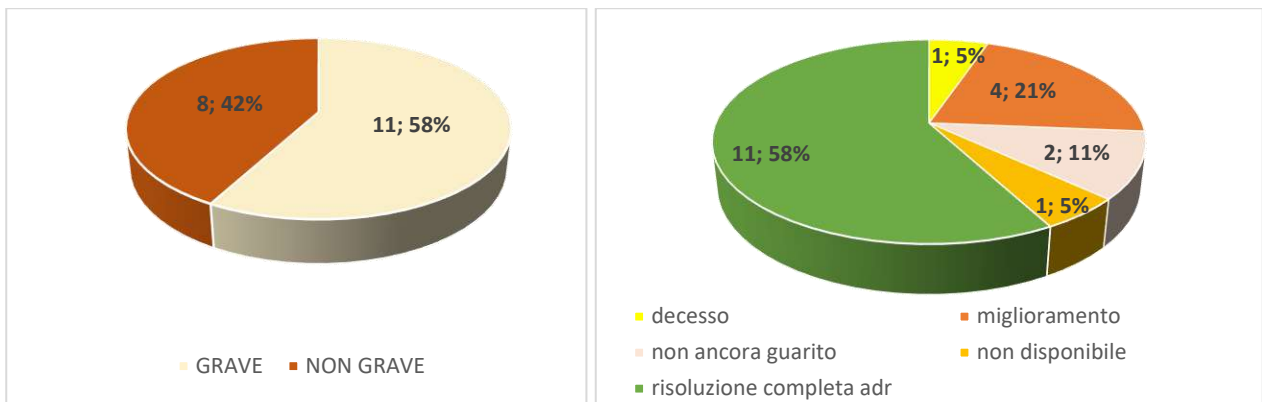
In base alla Normativa (GVP Annex I-Definitions) e alla precisazione contenuta nella stessa GVP modulo VI Rev 2 si può definire errore terapeutico qualsiasi impiego non intenzionale e inappropriato di un medicinale (cioè non in accordo con le condizioni di autorizzazione all'immissione in commercio) che può riguardare ogni fase del processo di gestione del farmaco, dalla prescrizione alla somministrazione.

Nel 2019 le segnalazioni da errore terapeutico inserite correttamente nella RNF, riportando sia il *Preferred Term* relativo all'errore con la reazione avversa verificata sia la specifica nel relativo campo strutturato, sono state il 58% sul totale delle segnalazioni da errore terapeutico. Una segnalazione è stata inserita in rete codificando come *Preferred Term* - durata della somministrazione del prodotto errata - inoltre, non solo non è stato compilato il relativo campo strutturato, ma non è stata neanche inserita come da errore terapeutico.

Come si vede in **figura 25** i casi di segnalazioni da errore terapeutico riportate come gravi rappresentano il 58%; tra questi, un evento rilevante è stato un caso di decesso per ipotensione grave verificatasi in seguito a un *errore di preparazione del prodotto*, in una paziente in trattamento per sepsi alla quale era stata prescritta una terapia antibiotica ed antifungina. Tale caso è stato oggetto di specifico *Evento sentinella*.

Il 58% delle schede ADR connesse a errore terapeutico riporta come esito una risoluzione completa al follow-up, il 21% un miglioramento, il 21% non erano ancora guariti; il 5% esito non disponibile e infine il 5% (1 caso) un decesso.

Figura 25: Distribuzione del numero di ADR gravi e non gravi e distribuzione esiti delle ADR segnalate



La maggior parte degli errori terapeutici segnalati in Emilia-Romagna nell'anno 2019 hanno riguardato pazienti anziani di età ≥ 65 anni (53%), adulti dai 18 ai 64 anni (26%) e in minima parte pazienti adolescenti dai 12 ai 17 anni (10,5%) e bambini dai 0 agli 11 anni (10,5%).

Sono stati segnalati due casi di ADR da errori terapeutici in bambini di età inferiore ai 12 mesi; in uno si è verificata la somministrazione errata di lavaggi nasali con soluzioni da nebulizzare contenenti salbutamolo ed ipratropio che ha provocato febbre e riduzione dell'appetito, nell'altro un errore di somministrazione del prodotto da parte dell'operatore sanitario ha causato in un neonato depressione respiratoria e ricorso alla TIN.

Segnalazioni di sospette reazioni avverse ai Farmaci ad Alto Livello di Attenzione (FALA)

I “farmaci ad alto livello di attenzione” (FALA), anche detti “farmaci ad alto rischio”, sono quei farmaci che richiedono particolare attenzione nella gestione ed uso a causa del loro potenziale elevato rischio di danni significativi nel paziente, quando utilizzati in modo scorretto.

Nonostante gli errori nell’uso di questi farmaci non avvengano più frequentemente rispetto ad altri medicinali, le conseguenze da essi derivanti possono essere drammatiche (*Linee di indirizzo per la gestione clinica dei farmaci rivolte alle Strutture del Servizio Sanitario Regionale*, Regione Emilia-Romagna, Ottobre 2014). Per questo motivo la gestione dei FALA richiede la massima attenzione e, come ribadito da raccomandazioni internazionali e nazionali, è fondamentale pianificare misure di prevenzione del rischio, tra cui l’opportunità di elaborare liste di farmaci ad Alto Livello di Attenzione presso i luoghi di cura, adattate alla singola realtà e condivise tra i professionisti sanitari.

I farmaci FALA rientrano per lo più nelle seguenti classi terapeutiche: agonisti adrenergici stimolanti cardiaci, anestetici generali endovena, anestetici locali iniettabili, bloccanti neuromuscolari, anticoagulanti, antiaritmici, stupefacenti oppioidi, benzodiazepine endovena, digossina, insulina, ipoglicemizzanti orali, soluzioni concentrate di sodio cloruro, soluzioni concentrate di potassio cloruro, soluzioni concentrate di potassio, soluzioni di calcio, soluzioni di magnesio.

Adattato da: ISMP’s List of High-Alert Medications, Institute for Safe Medication Practices, USA.

Sulla base delle segnalazioni di sospette reazioni avverse inserite in RNF nel 2019 nella regione Emilia-Romagna, sono state selezionate dalla RNF le schede aventi come sospetto almeno un farmaco FALA appartenente alle classi terapeutiche sopracitate.

Di seguito sono descritte, per ciascuna categoria di farmaci:

- le sospette reazioni avverse* (secondo MedDra *Preferred Term*) oggetto delle segnalazioni,
- il numero complessivo di schede di segnalazione, i casi classificati come gravi e, di questi ultimi, l’esito indicato nella scheda al momento della segnalazione.

** Nota per la lettura: le ADR sono elencate per numero di volte segnalate (tra parentesi è indicato il numero, altrimenti la frequenza è da intendersi pari a 1; es.: per Bisoprololo sono stati segnalati 3 casi di bradicardia, 1 caso di aritmia, ...); si ricorda inoltre che una scheda di segnalazione può contenere più reazioni avverse.*

C01C Stimolanti cardiaci adrenergici e dopaminergici e C01A glicosidi cardiaci

- **Agonisti adrenergici:** nessuna segnalazione.
- **Digossina:** bradicardia.
1 segnalazione riportata come grave, l'esito non è stato indicato

C07AA Antagonisti adrenergici betabloccanti, non selettivi

- **Propranololo:** astenia, cefalea, disturbo dell'equilibrio, eritema, lesione, orticaria, palpitazioni, presincope, prurito, sincope, vertigine

2 schede riportate come gravi, in un caso la reazione era migliorata al momento della segnalazione mentre nell'altro l'esito non è stato indicato

C07AB Antagonisti adrenergici betabloccanti, selettivi

- **Bisoprololo:** bradicardia (3), ipotensione (3), aritmia, astenia, creatinina ematica aumentata, pallore, problema di sostituzione del prodotto, prurito, sonnolenza, tachicardia, iperkaliemia.
- **Metoprololo:** anemia, appetito ridotto, arresto sinusale, astenia, bradicardia, perdita di coscienza, sincope.
- **Nebivololo:** crisi ipertensiva, interazione farmacologica, malessere, parestesia.

11 segnalazioni di cui 5 casi gravi, di questi 3 si sono risolti, negli altri 2 l'esito non è stato precisato

C07AG Antagonisti adrenergici bloccanti dei recettori alfa- e beta-adrenergici

- **Carvedilolo:** abuso, catatonia, dolore, rossore.

1 segnalazione classificata come grave e con esito di miglioramento

N01AX Anestetici generali endovenosi

- **Ketamina:** eritema, eruzione cutanea.
- **Propofol:** azotemia, creatinina ematica aumentata, epatomegalia, eruzione cutanea, ipervolemia, nefrite tubulare.

3 segnalazioni di cui 2 casi riportati come gravi e di essi uno risolto al momento della segnalazione, nell'altro l'esito non è stato indicato

N01B Anestetici locali per via epidurale

- **Bupivacaina:** inefficacia ed effetto del prodotto terapeutico ritardato.

4 casi gravi e risolti in modo completo

M03A Miorilassanti ad azione periferica

- **Rocuronio:** effetto del prodotto terapeutico diminuito.
- **Tossina botulinica di Clostridium botulinum tipo a:** brividi, dolore ed edema alla palpebra, dolore in sede di iniezione, ematoma dell'occhio, piressia, rinalgia.

3 segnalazioni di cui 1 caso grave e risolto in modo completo

M03B Miorilassanti ad azione centrale

- **Baclofene** (intratecale): abuso, autolesionismo intenzionale, coma, pianto, stato epilettico.
- **Eperisone**: cefalea, edema delle labbra, eritema, nausea, parestesia orale, prurito, sedazione, vertigine, vomito.
- **Tiocolchicoside**: dolore in sede di iniezione, orticaria, ansia.
- **Tizanidina**: ansia, bradicardia, diarrea, insonnia, iperattività psicomotoria, ipotensione, stupore.

12 segnalazioni di cui 6 classificate come gravi e di queste 2 casi riportano miglioramento delle ADR, 1 risoluzione, in 3 schede l'esito non è stato precisato

B01AA Anticoagulanti antagonisti vitamina K

- **Warfarin**: emorragia rettale (6), rapporto internazionale normalizzato aumentato (5), anemia (4), melena (3), cefalea (2), ematoma (2), Ematoma subdurale (2), emorragia cerebrale (2), epistassi (2), palpitazioni (2), sincope (2), appetito ridotto, astenia, capogiro, cefalea, dispnea, disturbo dell'eloquio, ecchimosi, ematuria, emorragia gastrointestinale, genitale, rettale (6) e vaginale, emottisi, eritema, fimosi, infezione delle vie urinarie, interazione farmacologica, ipotensione, perdita di coscienza, petecchie, rigurgito, secchezza della mucosa, sonnolenza, sopore, stato di ipo-coagulabilità, tempo di coagulazione prolungato, trombosi venosa profonda.

31 segnalazioni di cui 24 casi gravi e di essi 12 risolti in modo completo e 1 risolto con postumi, 5 migliorati al momento della segnalazione, 1 caso non ancora guarito, nelle 5 schede restanti l'esito non è indicato

B01AB Anticoagulanti eparinici

- **Enoxaparina**: trombosi venosa profonda (7), farmaco inefficace (5), embolia (3), embolia polmonare (3), embolia (3), eritema (3), trombosi (3), edema periferico (2), emorragia cerebrale (2), emorragia intestinale (2), emottisi (2), eruzione cutanea (2), Ipersensibilità (2), prova di funzionalità epatica anormale (2), orticaria (2), prurito (2), trombocitopenia (2), anemia, astenia, cefalea, disturbo dell'eloquio, dolore a un arto, dolore toracico, edema delle palpebre, edema gravitazionale, ematoma, ematoma subdurale, ematuria, emorragia rettale, epistassi, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea tossica, esantema eritematoso, fastidio al torace, iperidrosi, ipersensibilità, malessere, nodulo, pallore, piressia, presincope, prurito, sincope, tumefazione.

43 segnalazioni di cui 27 classificate come gravi e di queste 10 riportano come esito risoluzione, 6 miglioramento, 5 non ancora guarito, 3 decessi, nei rimanenti 3 casi l'esito non è indicato.

B01AC Antiaggreganti piastrinici

- **Acido acetilsalicilico**: emorragia rettale (3), cefalea (2), melena (2), dispnea, disturbo dell'eloquio, ecchimosi, edema del palato, ematoma subdurale, emorragia cerebrale e rettale, epistassi, intolleranza al farmaco, iperemia, ipersensibilità, malessere, melena, orticaria, prurito, sanguinamento gengivale, tachicardia, trombocitopenia, vertigine.
- **Clopidogrel**: problema di sostituzione del prodotto (5), prurito (5), dolore addominale (4), dispepsia (3), eritema (3), orticaria (3), diarrea (2), dispnea (2), epistassi (2), stato confusionale (2), tachicardia (2), angioedema, capogiro, cefalea, debolezza muscolare, edema della faccia, della lingua, delle labbra, emorragia cerebrale e rettale, esantema eritematoso, fastidio al torace,

fastidio cardiaco, fastidio orale, flatulenza, iperemia oculare, iperidrosi, ipoglicemia, ipotensione, itterizia, lacrimazione aumentata, lesione al fegato, nausea, prurito oculare, sopore, vomito.

- **Lisina**: borsite, ematoma, emorragia rettale.
- **Ticagrelor**: arresto sinusale, broncospasmo, dispnea, emorragia rettale, eritema, iperemia, melena, orticaria, prurito.
- **Ticlopidina**: astenia, eruzione cutanea, necrolisi epidermica tossica.

47 segnalazioni di cui 16 gravi, 9 casi risolti, 5 in miglioramento, 1 decesso, 1 non indicato

B01AE Anticoagulanti inibitori diretti della trombina

- **Dabigatran**: diarrea (2), astenia, dispepsia, dolore addominale, ematoma, emorragia, farmaco inefficace, ictus ischemico, melena, mialgia, rapporto internazionale normalizzato aumentato.

8 segnalazioni di cui 3 casi gravi ad esito risoluzione con postumi, non ancora guarito, non indicato

B01AF Anticoagulanti Inibitori diretti del fattore Xa

- **Apixaban**: emorragia cerebrale (5), melena (3), ematoma (2), emorragia rettale (2), prurito (2), anemia, borsite, cefalea, crisi epilettiche parziali, dolore addominale superiore, ematemesi, ematoma cerebrale, ematuria, emorragia subaracnoidea, epatite acuta, epilessia, epistassi, eritema, eruzione cutanea maculo-papulare, esofagite, insufficienza respiratoria, itterizia, lesione al fegato, nausea, orticaria, parestesia, prurito, shock emorragico, ulcera gastrica, vertigine, vescicola, vomito.
- **Edoxaban**: emorragia cerebrale (2), prurito (2), ansia, coma, crisi ipertensiva, disartria, emorragia del tronco encefalico, emorragia rettale, epistassi, eruzione cutanea, farmaco inefficace, ictus ischemico, malessere, orticaria, presincope, prurito, visione offuscata.
- **Rivaroxaban**: ictus ischemico (6), emorragia rettale (4), ipotensione (3), ematoma subdurale (2), emiparesi (2), emorragia cerebrale (2), farmaco inefficace (2), afasia, anemia, astenia, bocca secca, capogiro, cefalea, colica biliare, diarrea, disturbo dell'equilibrio, dolore addominale, dolore al collo, ecchimosi, edema della faccia, ematochezia, emorragia, emorragia vaginale, eruzione cutanea, fastidio muscoloscheletrico, fibrillazione atriale, ictus emorragico, iperkaliemia, ischemia cerebrale, itterizia, melena, monoparesi, nausea, occlusione di arteria cerebrale, parestesia, prurito, secchezza, trombosi di arteria cerebrale, vescicola, vomito.

75 schede di cui 39 casi gravi e di essi 12 risolti, 8 in miglioramento, 6 non ancora guarito, 2 decessi, 1 risolto con postumi, nelle restanti 10 schede l'esito non è stato precisato

B01AX Altri antitrombotici

- **Fondaparinux**: esantema eritematoso, eritema in sede di iniezione, orticaria, prurito.

3 segnalazioni di cui 1 caso grave in miglioramento al momento della segnalazione

C01B Antiaritmici

- **Amiodarone** (classe III): eritema (2), ipersensibilità (2), aerofagia, bradicardia, dispnea, dolore, dolore dorsale, eritema, fibrillazione atriale, ipotensione, saturazione di ossigeno diminuita, tachicardia.
- **Flecainide** (classe I C): errore terapeutico, extrasistoli ventricolari.

7 segnalazioni di cui 5 classificate come gravi e relative ad eventi risolti, in 1 scheda l'esito non è indicato

N02A Stupefacenti oppioidi

- **Morfina:** nausea (5), vomito (3), sopore (3), depressione, dispnea, errore di somministrazione, eruzione cutanea, sonnolenza, stato confusionale, interazione farmacologica, perdita di coscienza.
- **Ossicodone/naloxone:** capogiro (2), nausea (2), vomito (2), cefalea, edema della faccia, malessere, movimenti tonico-clonici, orticaria, parestesia, presincope, stanchezza, sudore freddo, tensione alla gola, vertigine.
- **Fentanil (transdermico):** nausea (6), vertigine (3), capogiro (2), vomito (2), agitazione, astenia, azotemia, bocca secca, cefalea, disorientamento, dispnea, dolore, dolore addominale, esposizione accidentale al prodotto da parte di un bambino, iperidrosi, ipersensibilità, lentezza, nausea, perdita di coscienza, prurito, sonnolenza, sopore, stato confusionale, tachicardia.
- **Tapentadolo:** allucinazione (2), stato confusionale (2), alterazione ritmo cardiaco, angina pectoris, ansia, capogiro, disestesia, dispepsia, dispnea, errore di somministrazione, fastidio al capo, fastidio auricolare, gastrite, ischemia miocardica, nausea, ostruzione della laringe, piressia, sovradosaggio, tachicardia, tremore, vertigine, vomito.
- **Tramadolo:** nausea (7), vertigine (5), vomito (4), capogiro (1), ipotensione (3), malessere (3), astenia (2), dolore addominale (2), insonnia (2), iperidrosi (2), agitazione, allucinazione, ansia, appetito ridotto, bocca secca, bradicinesia, bradifrenia, diarrea, dispnea, disturbo extrapiramidale, dolore, dolore dorsale e addominale, eritema, gastrite, prurigo, agitazione, sensazione di caldo, sincope, sindrome da serotonina, stanchezza, stato confusionale, tachicardia, tremore.

117 segnalazioni di cui 63 casi gravi, risolti o migliorati, in 20 schede l'esito non è stato riportato

A10A Insuline e A10B Ipoglicemizzanti orali

- **Insulina:** cefalea (2), controllo inadeguato di diabete mellito (2), farmaco inefficace (2), ipoglicemia (2), prurito (2), astenia, capogiro, dose errata somministrata tramite dispositivo, errore somministrazione, iperglicemia, iperidrosi, ipoglicemia, nervosismo, problema di sostituzione del prodotto, problema operativo del dispositivo, vampata di calore, vertigine.
- **Insulina degludec/liraglutide:** orticaria, alanina aminotransferasi aumentata, diarrea, prurito, secchezza, vomito.
- **Alogliptin/metformina:** disturbo dell'equilibrio, dolore addominale, perdita di coscienza, vertigine.
- **Canagliflozin/metformina:** disuria, infezione vie urinarie e genitale, piressia, sangue nelle urine, tumefazione.
- **Dapagliflozin:** ematocrito aumentato, eruzione cutanea, prurito genitale, vomito.
- **Dapagliflozin/metformina:** candidiasi genitale e orale, cistite, disuria, dolore genitale, eruzione cutanea maculare, esantema, gonfiore genitale, infezione vie urinarie, piressia, prurito, rossore, vertigine.
- **Dulaglutide:** nausea, dolore addominale (3), diarrea (2), appetito ridotto, disgeusia, nausea, orticaria, peso diminuito, prurito, vomito.
- **Empagliflozin:** astenia (2), disuria (2), balanite da candida, candidiasi genitale, cefalea, cistite emorragica, fimosi, infezione vie urinarie e genitale, intolleranza, ipotensione, lesione cutanea, lesione genitale, malessere, nausea, peso diminuito, poliuria, pollachiuria, prurito, screpolatura della pelle, tremore, vertigine, vomito.

- **Emapgliflozin/metformina:** artralgia (3), dolore, eritema, fastidio alla lingua e genitale, infezione micotica, iperidrosi, poliuria, bruciore genitale, tumefazione periferica.
- **Exenatide:** diarrea, dispepsia, nausea, orticaria, prurito, rossore, tumefazione del viso, vomito.
- **Gliclazide:** compromissione della memoria.
- **Linagliptin:** prurito (3), orticaria.
- **Liraglutide:** nausea (3), vomito (3), diarrea (2), aerofagia, cefalea, deformità del piede, dispepsia, dolore addominale, eruttazione, malessere, prurito, rinorrea, tumefazione del viso.
- **Metformina:** diarrea, dolore addominale (3), lesione renale (2), nausea (2), sopore (2), acidosi lattica e metabolica, alitosi, arresto cardiaco e cardio-respiratorio, astenia, avvelenamento, disturbo gastrointestinale, eritema, gastroenterite, iperidrosi, ipoglicemia, ipossia, palpitazioni, piressia, prurito, riduzione del livello di coscienza, sopore, stato confusionale, tachipnea.
- **Pioglitazone:** colite, diarrea, dissenteria, distensione e dolore dell'addome, eruzione cutanea, nausea, orticaria, problema di sostituzione del prodotto, visione offuscata, vomito.
- **Repaglinide:** iperidrosi, ipoglicemia, sopore.
- **Sitagliptin:** eritema.
- **Vildagliptin:** pemfigoide.
- **Vildagliptin/metformina:** dermatite bollosa, diarrea, pemfigoide, prurito.

82 segnalazioni di cui 10 casi gravi risolti o in miglioramento al momento della segnalazione eccetto 1 caso con esito non indicato

N05BA Ansiolitici – derivati benzodiazepinici endovenosi

- **Delorazepam:** edema periorbitale.
- **Diazepam:** abuso (2), abuso di alcol, aprassia, sopore.
- **Lorazepam:** sopore (3), abuso (3), sovradosaggio accidentale (2), aggressione, autolesionismo, bradicinesia, caduta, coma, inefficacia, frattura di costa, interazione, iperattività psicomotoria, iperkaliemia, ipotensione, malessere, perdita di coscienza, sonnolenza, tremore.

17 segnalazioni di cui 12 riportate come gravi e relative a 7 casi risolti o migliorati e 5 casi in cui l'esito non è stato indicato

B05BB Soluzioni che influenzano l'equilibrio elettrolitico

Relativamente alle segnalazioni di sospette ADR associate a **soluzione concentrate che influenzano l'equilibrio elettrolitico**, si evidenzia *solo il seguente caso, riportato come non grave e risolto al momento della segnalazione:*

- pochi secondi dopo l'inizio dell'infusione di Terapia di reintegrazione elettrolitica (soluzione idratante di produzione galenica composta da: Acqua p.p.i. 861,3 ml, Sodio cloruro 3 mEq/ml 13,3 ml, Potassio cloruro 3 mEq/ml 5ml, Calcio gluconato 6% 22,4 ml, Magnesio solfato 1 mEq/ml 3ml, Glucosio 50% 95 ml, si è verificato un episodio di tosse, dispnea, senso di oppressione toracica, sudorazione algida.

Analisi dei segnali di sicurezza

Nel corso del 2019, sono proseguite le attività di collaborazione con AIFA per le analisi dei segnali di sicurezza dei farmaci e dei vaccini relativamente alle categorie di competenza del CRFV Emilia-Romagna (farmaci ATC Cardiovascolare e vaccini anti meningococcici B).

L'attività di analisi fonda su valutazioni semestrali delle coppie farmaco-reazione segnalate allo scopo di individuarne la notorietà secondo scheda tecnica del prodotto, la plausibilità biologica alla luce delle evidenze scientifiche, la frequenza e la disproporzionalità statistica attraverso il calcolo del rapporto proporzionale di segnalazione (*Proportional Reporting Ratio*, PRR).

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

Dalle analisi effettuate sui medicinali di competenza del CRFV Emilia-Romagna non sono emersi, nel corso del 2019, potenziali segnali di sicurezza. Alcune proposte di approfondimenti su coppie farmaco-reazione avversa, avanzate dagli altri CRFV, sono attualmente in fase di approfondimento o di monitoraggio.

Note informative importanti

Il CRFV collabora con AIFA alla diffusione di comunicazioni agli operatori sanitari relative alle nuove informazioni di sicurezza (Note Informative Importanti, Comunicati EMA, ecc).

Le "Note informative importanti" divulgate da AIFA sono informazioni in merito a nuove conoscenze sull'uso dei farmaci, con particolare riguardo alla sicurezza d'uso che permettono un tempestivo aggiornamento degli operatori sanitari.

Nel corso del 2019 sono state pubblicate 37 Note Informative Importanti aventi come oggetto raccomandazioni relative al corretto uso di specifiche categorie di farmaci, a particolari precauzioni di impiego, al monitoraggio di specifiche reazioni avverse o a specifiche informazioni sulla fornitura.

Conclusione

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

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

Dopo alcuni anni di incremento continuo del numero di segnalazioni regionali, nel 2019 si è osservato un calo sensibile delle segnalazioni sia per i farmaci sia per i vaccini. La motivazione alla base di questo fenomeno, già affrontata nel rapporto, è la conclusione dei progetti di FV attiva condotti nelle Aziende Sanitarie.

L'auspicio per gli anni a venire è che si possa verificare in Emilia-Romagna, con l'avvio di numerosi progetti (3 a valenza regionale e 5 multiregionale, più ulteriori sotto-progetti), non solo un aumento quali-quantitativo delle segnalazioni ma anche una maggiore diffusione della "cultura della farmacovigilanza" presso gli operatori sanitari ed i settori in cui si registra ancora una scarsa sensibilità al sistema di segnalazione spontanea.

APPENDICE

TABELLA A - FARMACI SOSPETTI MAGGIORMENTE SEGNALATI

Posizione	Farmaco	Numero segnalazioni	Segn. Gravi (%)
1	PACLITAXEL	135	17%
2	AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	118	69%
3	LETROZOLO	77	12%
4	ANASTROZOLO	71	8%
5	ADALIMUMAB	66	9%
6	ETANERCEPT	61	16%
7	GEMCITABINA	55	18%
8	PALBOCICLIB	53	66%
9	KETOPROFENE	48	75%
10	PRAMIPEXOLO	45	16%
11	ENOXAPARINA	41	66%
12	TRAMADOLO	35	54%
13	TRASTUZUMAB	35	31%
14	AMOXICILLINA	34	65%
15	FLUOROURACILE	33	36%
16	IBUPROFENE	32	59%
17	INFLIXIMAB	32	41%
18	IOPAMIDOLO	32	9%
19	LENALIDOMIDE	31	35%
20	OXALIPLATINO	31	45%
21	WARFARIN	31	77%
22	CLOPIDOGREL	29	17%
23	IOMEPROLO	28	39%
24	RIVAROXABAN	28	64%
25	DICLOFENAC	27	74%
26	LEVOFLOXACINA	27	59%
27	PARACETAMOLO/CODEINA	26	46%
28	QUETIAPINA	25	28%
29	IOVERSOLO	24	4%
30	NIVOLUMAB	24	42%

TABELLA B – VACCINI SOSPETTI MAGGIORMENTE SEGNALATI

Posizione	Vaccino	Numero segnalazioni	Segn.gravi (%)
1	V. DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	127	11%
2	V. PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	122	7%
3	V. MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	112	15%
4	V. ROTAVIRUS	112	14%
5	V. MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	70	27%
6	V. MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y, CONIUGATO CON TOSSOIDE TETANICO	53	34%
7	V. PNEUMOCOCCICO	46	11%
8	V. DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO	44	9%
9	V. MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA	44	20%
10	V. DIFTERITE ADSORBITO/PERTOSSE ADSORBITO/TETANO ADSORBITO	36	8%
11	V. INFLUENZA VIRIONE SPLIT INATTIVATO	26	23%
12	V. PAPILOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	23	4%
13	V. HERPES ZOSTER VIVO ATTENUATO	20	5%
14	V. DIFTERITE ADSORBITO/TETANO ADSORBITO	11	9%
15	V. VARICELLA VIVO	9	11%
16	V. DIFTERITE/PERTOSSE ACELLULARE/TETANO	7	29%
17	V. INFLUENZA VIRUS FRAMMENTATO	7	43%
18	V. FEBBRE GIALLA VIVO	7	14%
19	V. PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO ADSORBITO	6	50%
20	V. PAPILOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18)	5	0%
21	ANATOSSINA TETANICA	5	0%
22	V. INFLUENZA ADIUVATO CON MF59C.1	4	50%
23	V. TIFOIDEO VIVO USO ORALE	4	25%
24	V. EPATITE A	3	33%
25	V. MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y CONIUGATO CON TOSSOIDE DIFTERICO	3	0%
26	V. EPATITE B	2	0%
27	V. EPATITE B DA DNA RICOMBINANTE	2	0%
28	V. HAEMOPHILUS INFLUENZAE B CONIUGATO CON TOSSOIDE TETANICO	1	0%
29	V. ERPETICO I	1	100%
30	V. POLIOMIELITICO INATTIVATO	1	0%
31	V. MENINGOCOCCICO GRUPPO C	1	0%
32	LISATO BATTERICO POLIVALENTE	1	0%
33	V. PNEUMOCATARRALE	1	100%
34	BCG - BACILLO DI CALMETTE E GUERIN	1	100%

