

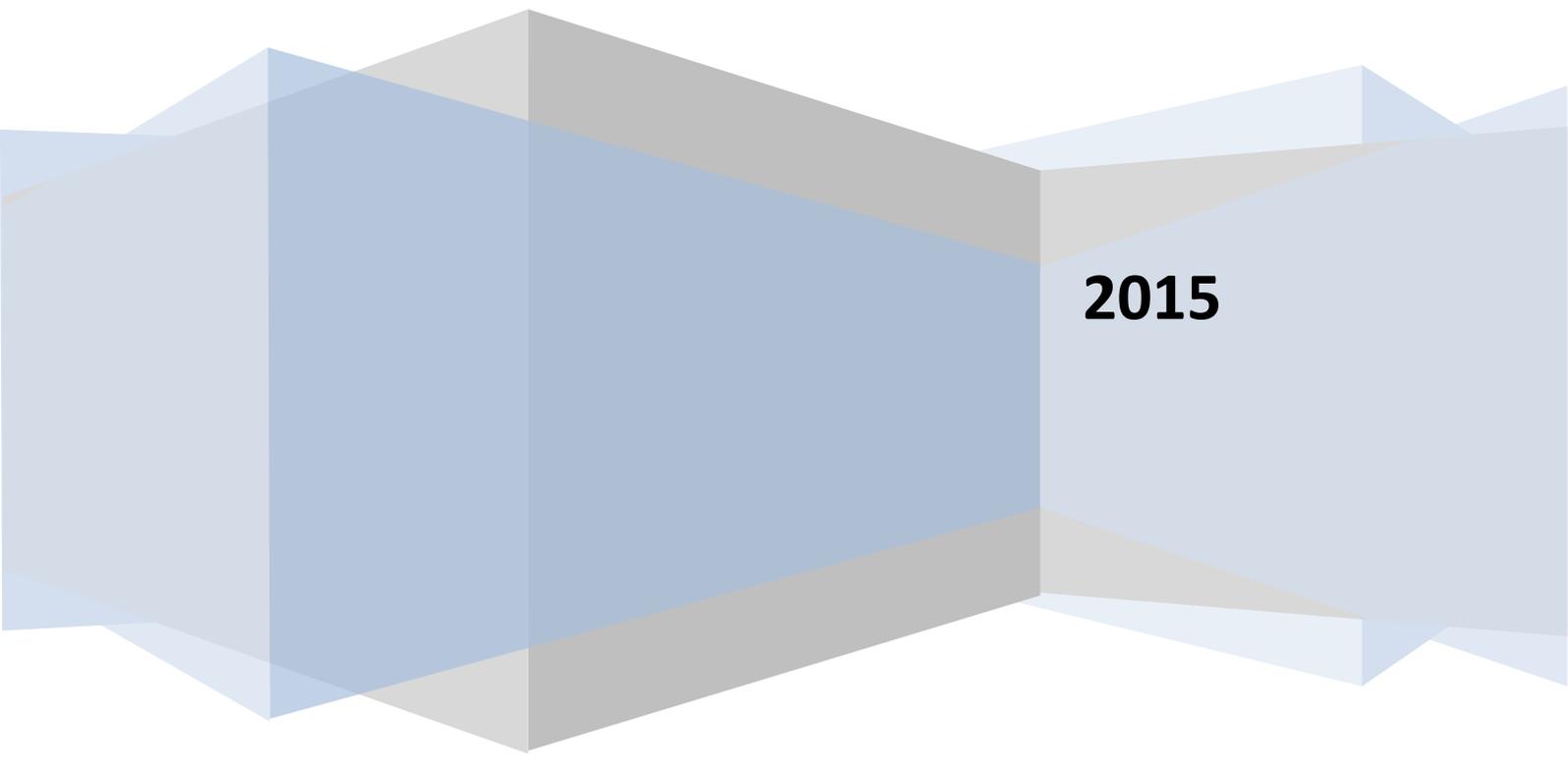
RAPPORTO DI FARMACOVIGILANZA

REGIONE PIEMONTE

A cura di

Settore Assistenza Farmaceutica, Integrativa e Protesica
Assessorato alla Sanità della Regione Piemonte

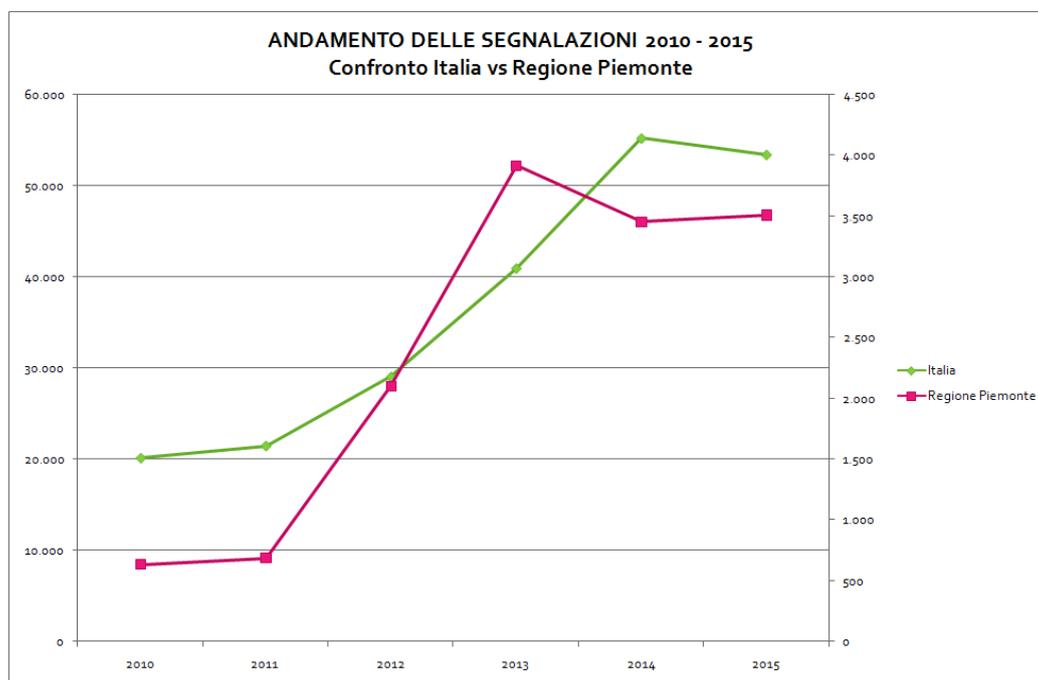
Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione
Piemonte



2015

RAPPORTO FARMACOVIGILANZA 2015

In Italia nel 2015 sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) 53.449 segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADRs) da farmaci e vaccini, equivalenti ad un tasso di 879 segnalazioni per milione di abitanti. Nella Regione Piemonte le segnalazioni inserite nella RNF nel 2015 sono state 3.510, equivalenti ad un tasso di 791 segnalazioni per milione di abitanti.



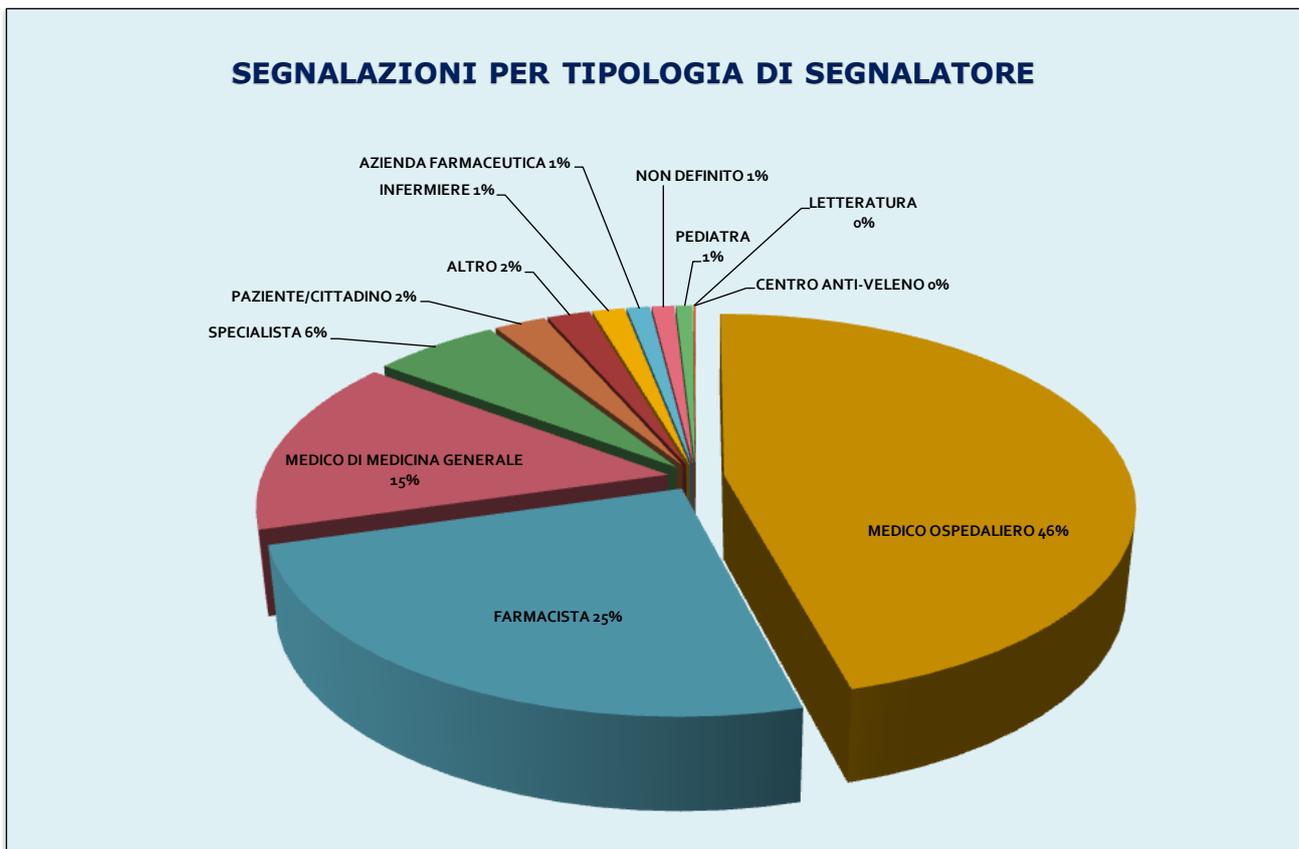
Rispetto al 2014 si è registrato un incremento di segnalazioni dell'1,7%, che colloca la Regione Piemonte al quinto posto a livello nazionale.

NUMERO DI SEGNALAZIONI E TASSO DI SEGNALAZIONE PER REGIONE NEL 2015

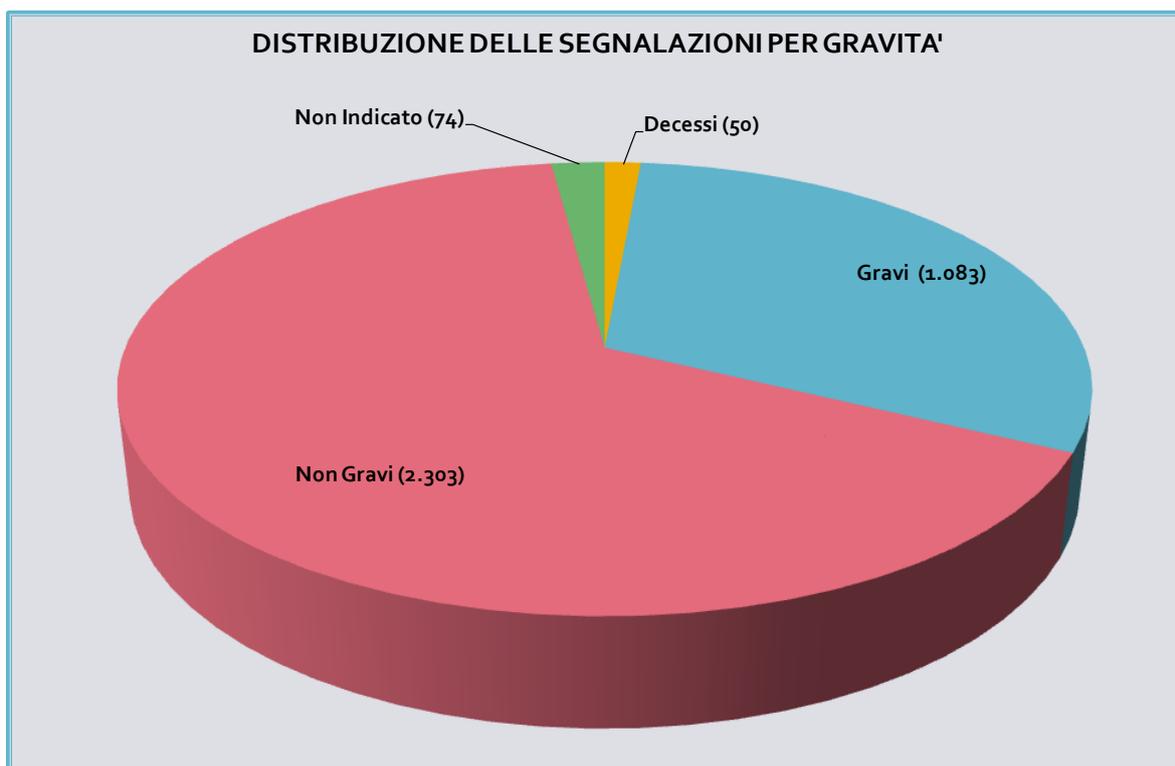
| REGIONE | POPOLAZIONE* | SEGNALAZIONI | TASSO SEGNAL. 1000 ab/die |
|-------------------------|-------------------|---------------|------------------------------|
| LOMBARDIA | 9.973.397 | 12.229 | 1.226 |
| VENETO | 4.926.818 | 8.700 | 1.766 |
| TOSCANA | 3.750.511 | 6.117 | 1.631 |
| CAMPANIA | 5.869.965 | 5.124 | 873 |
| PIEMONTE | 4.436.798 | 3.510 | 791 |
| EMILIA ROMAGNA | 4.446.354 | 2.651 | 596 |
| SICILIA | 5.094.937 | 2.558 | 502 |
| LAZIO | 5.870.451 | 1.954 | 333 |
| CALABRIA | 1.980.533 | 871 | 440 |
| PUGLIA | 4.090.266 | 847 | 207 |
| FRIULI V. GIULIA | 1.229.363 | 820 | 667 |
| LIGURIA | 1.591.939 | 641 | 403 |
| MARCHE | 1.553.138 | 489 | 315 |
| SARDEGNA | 1.663.859 | 441 | 265 |
| P.A. BOLZANO | 515.714 | 231 | 448 |
| ABRUZZO | 1.333.939 | 220 | 165 |
| BASILICATA | 578.391 | 187 | 323 |
| UMBRIA | 896.742 | 166 | 185 |
| P.A. TRENTO | 536.237 | 134 | 250 |
| MOLISE | 314.725 | 96 | 305 |
| VALLE D'AOSTA | 128.591 | 26 | 202 |
| ITALIA | 60.782.668 | 53.449 | 879 |

* Dati ISTAT 2014

I principali *reporters* sono i medici ospedalieri con 1.611 segnalazioni (46% del totale), seguiti dai farmacisti monitor dei progetti regionali di farmacovigilanza (862 segnalazioni, 25%) e dai medici di medicina generale (520 segnalazioni, 15%).



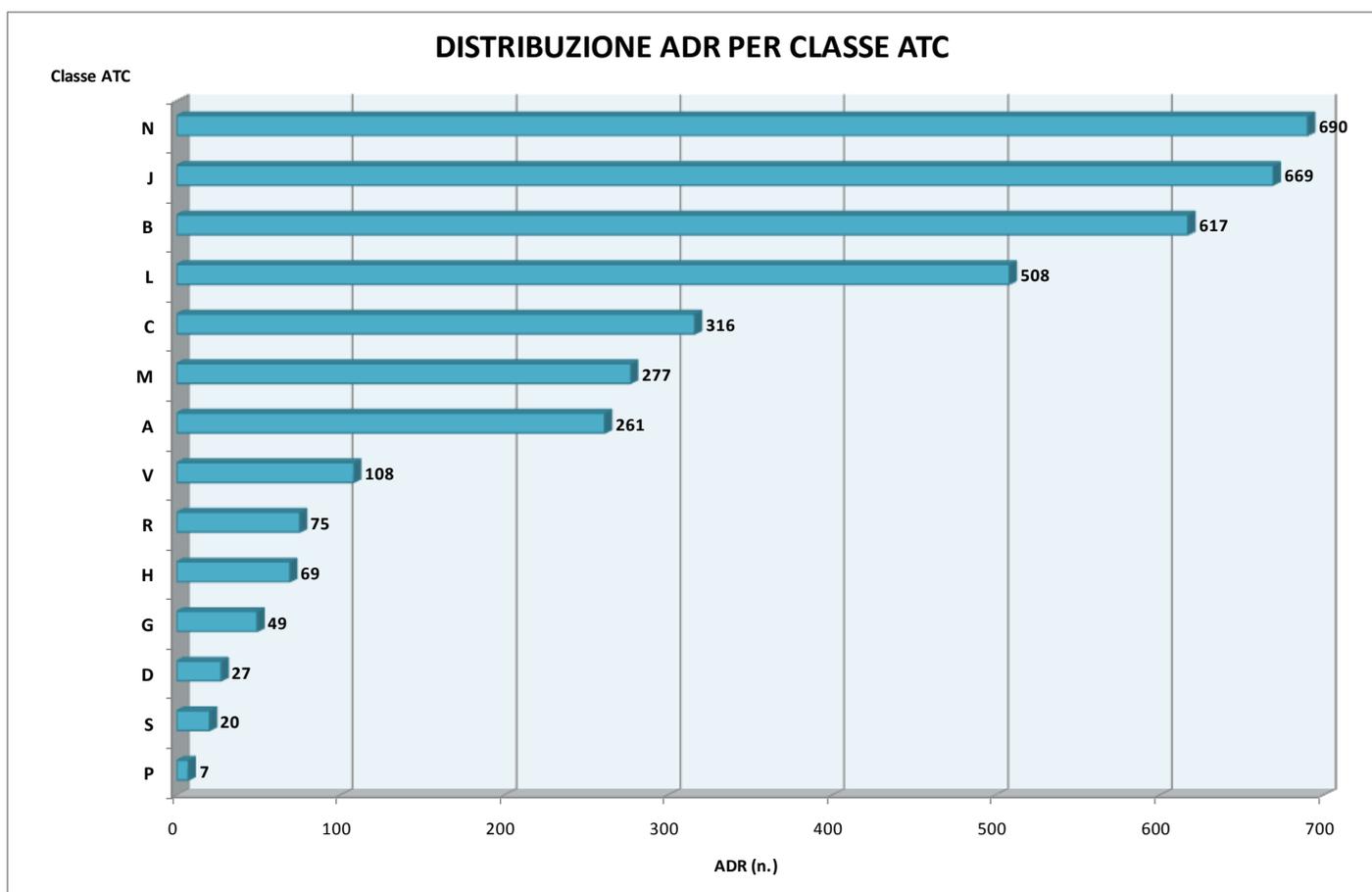
La maggioranza delle segnalazioni è relativa a reazioni avverse **non gravi** (2.303 pari al 66%), 1.083 (31%) sono **gravi**, si sono registrati 50 (1,4%) casi di decesso, non necessariamente causati dai farmaci oggetto di segnalazione.



427 segnalazioni sono riferibili a **medicinali sottoposti a monitoraggio aggiuntivo**, con 10 casi di decesso e 141 reazioni avverse gravi.

Le reazioni avverse causate da un'interazione tra farmaci sono 37 (22 gravi), quelle dovute ad abuso di un medicinale sono 84 (71 gravi), quelle conseguenti all'uso *off label* di un medicinale sono 22 (4 gravi), quelle da *overdose* sono 13 (5 gravi) e quelle dovute ad un errore terapeutico sono 45 (25 gravi).

Per quanto riguarda i farmaci, il maggior numero di segnalazioni si colloca nella classe ATC **Farmaci del sistema nervoso (N)** (690 ADR segnalate, 20% circa del totale), seguiti dagli **Antimicrobici generali per uso sistemico (J)** (669 ADR segnalate, 19% del totale), al cui interno si trovano i **Vaccini**, che rappresentano il 30% del totale.

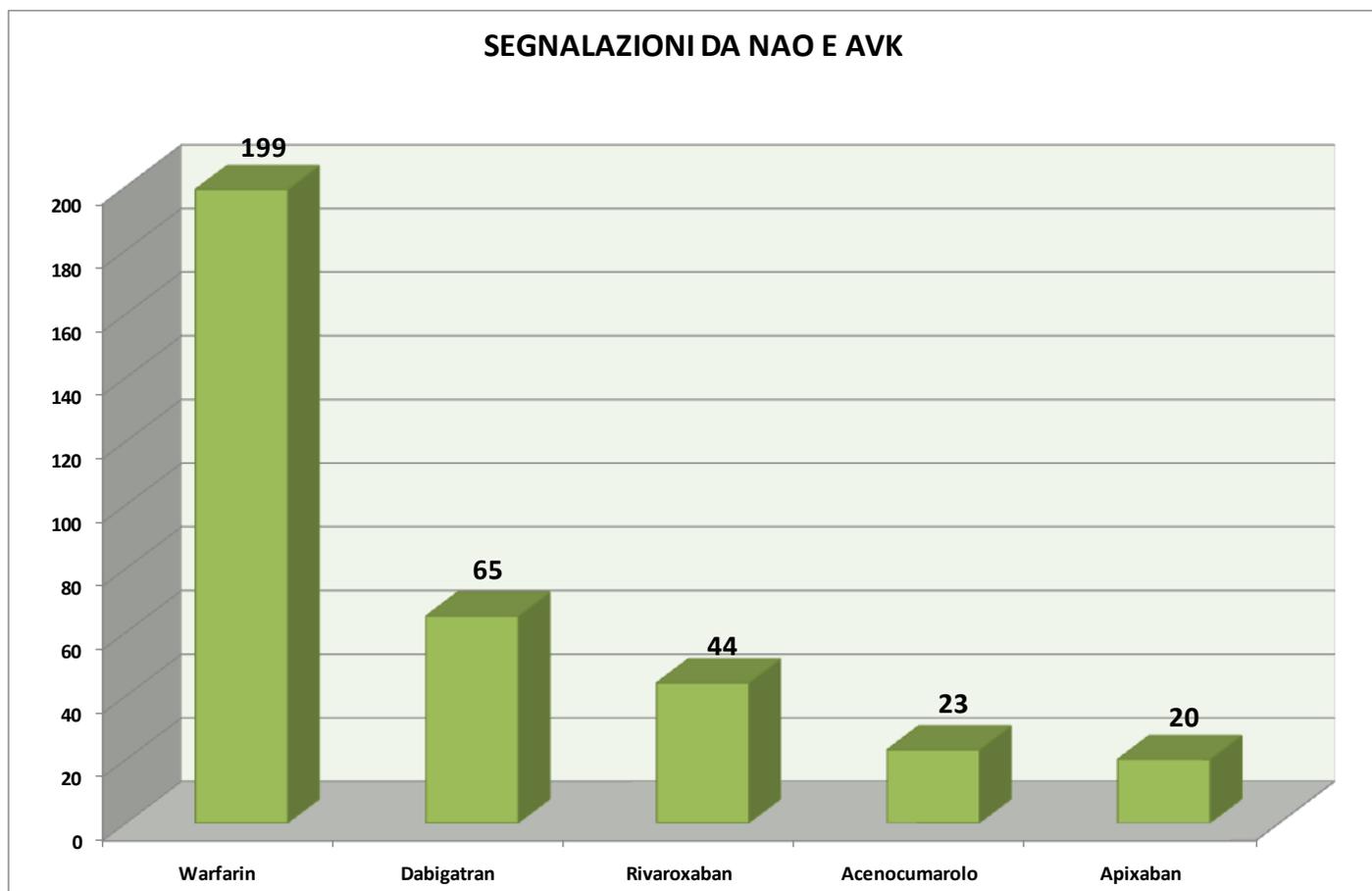


SEGNALAZIONI DI ADR DA VACCINI

| Classe Terapeutica | Decessi | Gravi | Non Gravi | Non Indicato | Totale | % su tot. |
|--|----------|-----------|-----------|--------------|------------|------------|
| J07CA - Vaccini batterici e virali in associazione | 0 | 10 | 48 | 0 | 58 | 15% |
| J07AL - Vaccini pneumococcici | 0 | 6 | 30 | 0 | 36 | 9% |
| J07BD - Vaccini morbilloso | 0 | 4 | 19 | 1 | 24 | 6% |
| J07AH - Vaccini meningococcici | 0 | 4 | 13 | 1 | 18 | 5% |
| J07BB - Vaccini influenzali | 0 | 4 | 11 | 0 | 15 | 4% |
| J07AJ - Vaccini pertossici | 0 | 1 | 8 | 0 | 9 | 2% |
| J07BM - Vaccino papillomavirus (HPV) | 0 | 0 | 6 | 0 | 6 | 2% |
| J07BK - Vaccini varicellosi | 0 | 0 | 3 | 0 | 3 | 1% |
| J07BC - Vaccini epatitici | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1% |
| J07AM - Vaccini tetanici | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 1% |
| J07BG - Vaccini rabici | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| J07AP - Vaccini tifoidei | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0% |
| Totale segnalazioni | 0 | 20 | 97 | 1 | 118 | 30% |

Seguono i farmaci del **Sangue e organi emopoietici** (617 ADR segnalate, 18 % circa del totale), in questa classe il 10% delle segnalazioni è attribuibile agli anticoagulanti orali (antivitamina K e NAO).

- **REAZIONI AVVERSE DA ANTICOAGULANTI ORALI (NAO E AVK)**



Dabigatran

65 segnalazioni: 4 decessi (per emorragia cerebrale), 26 reazioni gravi, 34 non gravi, 1 n.d.

Popolazione interessata: 65 soggetti con età media di 80,5 aa (range 57 - 94), 27 femmine, 37 maschi, 1 n.d.

Indicazione d'uso: nel 72% dei casi F.A., nel 17% dei casi non è stata riportata

Principali reazioni avverse (in ordine decrescente di frequenza): dolore epigastrico/epigastralgia, rettorragia, epistassi, anemia, melena, emorragia cerebrale, ematuria, pirosi, valori coagulazione anormali.

Rivaroxaban

44 segnalazioni: 2 decessi (per emorragia cerebrale), 15 reazioni gravi, 24 non gravi, 3 n.d.

Popolazione interessata: 44 soggetti con età media di 77 aa (range 45 - 92), 21 femmine, 22 maschi, 1 n.d.

Indicazione d'uso: in 13 casi non indicata, in 1 caso embolia polmonare, in 19 casi F.A., in 8 casi profilassi antitrombotica, in 2 casi TVP

Principali reazioni avverse (in ordine decrescente di frequenza): ematuria, epistassi, emorragia cerebrale/intracranica, anemia, rettorragia.

Apixaban

20 segnalazioni: 3 decessi, 7 gravi, 10 non gravi

Popolazione interessata: 20 soggetti con età media di 75,6 aa (range 19 – 86), 12 femmine, 8 maschi

Indicazione d'uso: in 14 casi F.A., in 3 casi non indicata

Principali reazioni avverse (in ordine decrescente di frequenza): anemia, epistassi, emorragia cerebrale/intracranica, ischemia cerebrale.

Acenocumarolo

23 segnalazioni: 12 reazioni gravi, 11 non gravi

Popolazione interessata: 23 soggetti con età media di 77 aa (range 53 – 92), 7 femmine, 16 maschi

Indicazione d'uso: in 9 casi non indicata, in 7 casi l'indicazione era F.A.

Principali reazioni avverse (in ordine decrescente di frequenza): aumento INR, ematomi in varie sedi.

Warfarin

199 segnalazioni: 2 decessi, 99 reazioni gravi, 96 non gravi, 2 n.d..

Popolazione interessata: 199 soggetti con età media di 78 aa (range 39 – 94), 100 femmine, 99 maschi

Indicazione d'uso: in 69 casi non indicata, in 30 profilassi antitrombotica, in 78 casi F.A.

Principali reazioni avverse (in ordine decrescente di frequenza): alterazioni INR, epistassi, ematomi in varie sedi, ematuria, anemia, rettorragia, melena, emorragia cerebrale.

• I NUOVI FARMACI ANTI EPATITE C

Nel 2015 sono stati commercializzati i nuovi farmaci anti epatite C, inseriti nei Registri di monitoraggio AIFA.

Si riportano le segnalazioni di sospette reazioni avverse, divise per gravità, inserite dalle ASR piemontesi nel 2015 nella RNF

SEGNALAZIONI DI ADR DA NUOVI FARMACI ANTI-EPATITE C

| Farmaco | Decesso | Gravi | Non Gravi | Non indicato | Totale |
|---|----------------|--------------|------------------|---------------------|---------------|
| Sofosbuvir (Sovaldi®) | 1 | 11 | 11 | 1 | 24 |
| Simeprevir (Olysio®) | - | 2 | 5 | - | 7 |
| Daclatasvir (Daklinza®) | - | 1 | - | - | 1 |
| Ledispavir + sofosbuvir (Harvoni®) | - | 5 | - | - | 5 |
| Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir (Viekirax®) | 1 | 5 | 6 | - | 12 |
| Dasabuvir (Exviera®) | - | 8 | 5 | - | 13 |
| Totale | 2 | 32 | 27 | 1 | 62 |

Per quanto concerne gli apparati/organi maggiormente colpiti dalle ADR, il maggior numero di reazioni segnalate è di tipo cutaneo (19% circa del totale), seguite da quelle gastrointestinali (15% circa), da quelle sistemiche/relative alla sede di somministrazione del medicinale (11%) e da quelle a carico del sistema nervoso (9,4%).

**DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI PER APPARATO COLPITO
(SOC*)**

| MedDRA SOC* | Segnalazioni (n.) |
|--|------------------------------|
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 1.019 |
| Patologie gastrointestinali | 788 |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | 604 |
| Patologie del sistema nervoso | 509 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 400 |
| Disturbi psichiatrici | 322 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | 223 |
| Esami diagnostici | 216 |
| Patologie vascolari | 205 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 163 |
| Patologie cardiache | 140 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 134 |
| Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura | 122 |
| Disturbi del sistema immunitario | 111 |
| Patologie dell'occhio | 99 |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | 93 |
| Patologie renali e urinarie | 83 |
| Infezioni ed infestazioni | 60 |
| Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi) | 32 |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | 28 |
| Patologie epatobiliari | 26 |
| Problemi di prodotto | 21 |
| Patologie endocrine | 9 |
| Procedure mediche e chirurgiche | 6 |
| Circostanze sociali | 5 |
| Patologie congenite, familiari e genetiche | 2 |
| Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali | 1 |

* SOC = Systemic Organic Class

I farmaci con il maggior numero di segnalazioni sono: **warfarin** (200 segnalazioni di reazioni avverse, pari al 3,7% del totale) e l'associazione **amoxicillina/acido clavulanico** (149 segnalazioni, pari al 2,7% del totale); entrambi hanno causato reazioni avverse alle quali è seguito, molto spesso, anche un accesso in Pronto Soccorso.

PRIMI 50 FARMACI PER N. DI SEGNALAZIONI

| Farmaco | Segnalazioni (n.) |
|---|-------------------|
| warfarin | 200 |
| amoxicillina/acido clavulanico | 149 |
| acido acetilsalicilico | 106 |
| clopidogrel | 97 |
| insulina | 66 |
| dabigatran | 64 |
| vemurafenib | 62 |
| levofloxacina | 59 |
| ribavirina | 55 |
| amoxicillina | 53 |
| ketoprofene | 53 |
| oxaliplatino | 53 |
| paracetamolo/codeina | 47 |
| ibuprofene | 44 |
| rivaroxaban | 44 |
| diclofenac | 43 |
| quetiapina | 41 |
| paracetamolo | 39 |
| vaccino difterite/epatite B/Haemophilus infl. B/pertosse/poliomielite inattivato/tetano | 38 |
| ceftriaxone | 36 |
| claritromicina | 34 |
| iopromide | 34 |
| alprazolam | 33 |
| tramadolo | 33 |
| vaccino pneumococcico polisaccaridico | 33 |
| ciprofloxacina | 29 |
| lenalidomide | 29 |
| lorazepam | 28 |
| metformina | 28 |
| digossina | 26 |
| paclitaxel | 26 |
| rivastigmina | 26 |
| everolimus | 25 |
| metformina/glibenclamide | 25 |
| oxicodeone/naloxone | 25 |
| sofosbuvir | 24 |
| vaccino morbillo/parotite/rosolia | 24 |
| acenocumarolo | 23 |
| escitalopram | 23 |
| furosemide | 23 |
| iomeprolo | 23 |
| pamaparina | 23 |
| pramipexolo | 23 |
| amiodarone | 22 |
| ramipril | 22 |
| allopurinolo | 21 |
| apixaban | 20 |
| vaccino difterite/pertosse/poliomielite/tetano | 20 |
| azitromicina | 19 |

Per quanto riguarda l'andamento dell'attività di farmacovigilanza nelle singole Aziende sanitarie della Regione Piemonte, la distribuzione delle segnalazioni, nel 2015 come negli anni precedenti, è fortemente influenzata dallo svolgimento dei progetti AIFA di farmacovigilanza, in particolare del Progetto multiregionale MEREAFaPS.

DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI PER ASR

| A.S.R. | Segnalazioni (n.) |
|--|-------------------|
| ASL VC | 407 |
| ASL AL | 404 |
| ASL NO | 310 |
| AOU CITTA' DELLA SALUTE - S. GIOVANNI BATTISTA TO | 306 |
| AOU MAGGIORE DELLA CARITA' NO | 225 |
| ASL AT | 200 |
| ASL CN2 | 179 |
| ASL BI | 174 |
| ASL TO4 | 174 |
| AO SS.ANTONIO E BIAGIO, ARRIGO AL | 142 |
| AO MAURIZIANO TO | 129 |
| AO S. CROCE E CARLE CN | 129 |
| ASL CN1 | 128 |
| ASL VCO | 115 |
| ASL TO2 | 101 |
| ASL TO1 | 95 |
| AOU CITTA' DELLA SALUTE - O.I.R.M./S. ANNA TO | 72 |
| ASL TO3 | 71 |
| ASL TO5 | 58 |
| AOU CITTA' DELLA SALUTE - C.T.O./C.R.F TO | 43 |
| IRCCS CANDIOLO (TO) | 19 |
| AOU S. LUIGI ORBASSANO (TO) | 18 |
| n.i.* | 11 |
| TOTALE | 3510 |

* n.i. = non identificato

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I dati presentati in questo rapporto confermano che la Regione Piemonte, come la maggioranza delle regioni italiane, sta facendo un buon lavoro nel campo della farmacovigilanza.

Tuttavia, questo ottimo *trend* è dovuto ai progetti di farmacovigilanza finanziati da AIFA, questa affermazione è particolarmente evidente se si guarda ai dati della Regione Lombardia, dove la momentanea interruzione dei progetti portati avanti negli scorsi anni, ha causato un drastico crollo del numero di segnalazioni (- 24,5%). Anche nella Regione Piemonte i progetti di farmacovigilanza finanziati da AIFA, in particolare il Progetto multiregionale MEREA FaPS, sono certamente alla base del buon andamento dell'attività di segnalazione.

Cionostante, si è ancora lontani da una situazione in cui la valutazione della reazione avversa rappresenta un aspetto *routinario* nella pratica professionale degli operatori sanitari. La segnalazione spontanea non è un'attività radicata, soprattutto nell'ambito della medicina territoriale, dove viene spesso percepita come un mero adempimento burocratico ed un aggravio di compiti.

Permangono ulteriori criticità quali: la qualità e la completezza delle informazioni riportate nelle segnalazioni, soprattutto dopo l'applicazione della normativa europea, che ha previsto la possibilità di inviare segnalazioni prive di molte informazioni essenziali per descrivere un profilo di sicurezza più accurato.

L'attività di monitoraggio eseguita a livello regionale ha dimostrato effettivamente che è necessaria una maggiore accuratezza nella raccolta dei dati e nel loro inserimento nella RNF, aspetti imprescindibili per centrare l'obiettivo di una farmacovigilanza veramente "informativa" in termini di definizione del profilo di sicurezza di un farmaco. Va, tuttavia, sottolineato che la maggior parte delle schede incomplete sono i cosiddetti *CIOMS form* inviati dalle Aziende farmaceutiche.

L'aumento considerevole dei compiti previsti dalla normativa attuale ed attribuiti ad AIFA e, di conseguenza, alle Regioni ed alle ASR, ha comportato un aumento notevole degli adempimenti che devono svolgere i responsabili locali e che stenta ad essere giustamente valutato/valorizzato nelle Aziende sanitarie.

È evidente, infine, la necessità di prevedere una formazione continua, con eventi specifici e frequenti, rivolta ai segnalatori che si traduca in analoghe iniziative assunte a livello locale per coinvolgere e sensibilizzare i segnalatori.

Assessorato alla Sanità – Regione Piemonte
Settore Assistenza Farmaceutica, Integrativa, Protesica
Dirigente: Loredano Giorni

La stesura del presente rapporto è stata curata da:

Eleonora Marrazzo, Elisabetta Geninatti
(Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Piemonte)

Daniela Dematteis
(Settore Assistenza Farmaceutica, Integrativa, Protesica)