

RAPPORTO DI FARMACOVIGILANZA

REGIONE PIEMONTE

A cura di

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

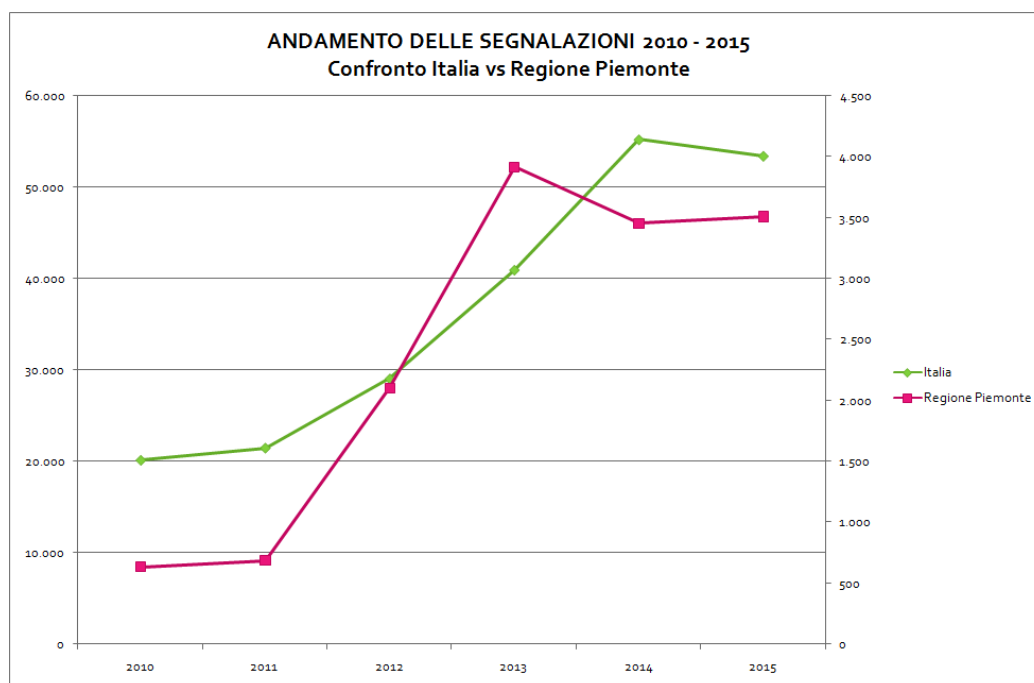
Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione
Piemonte



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.



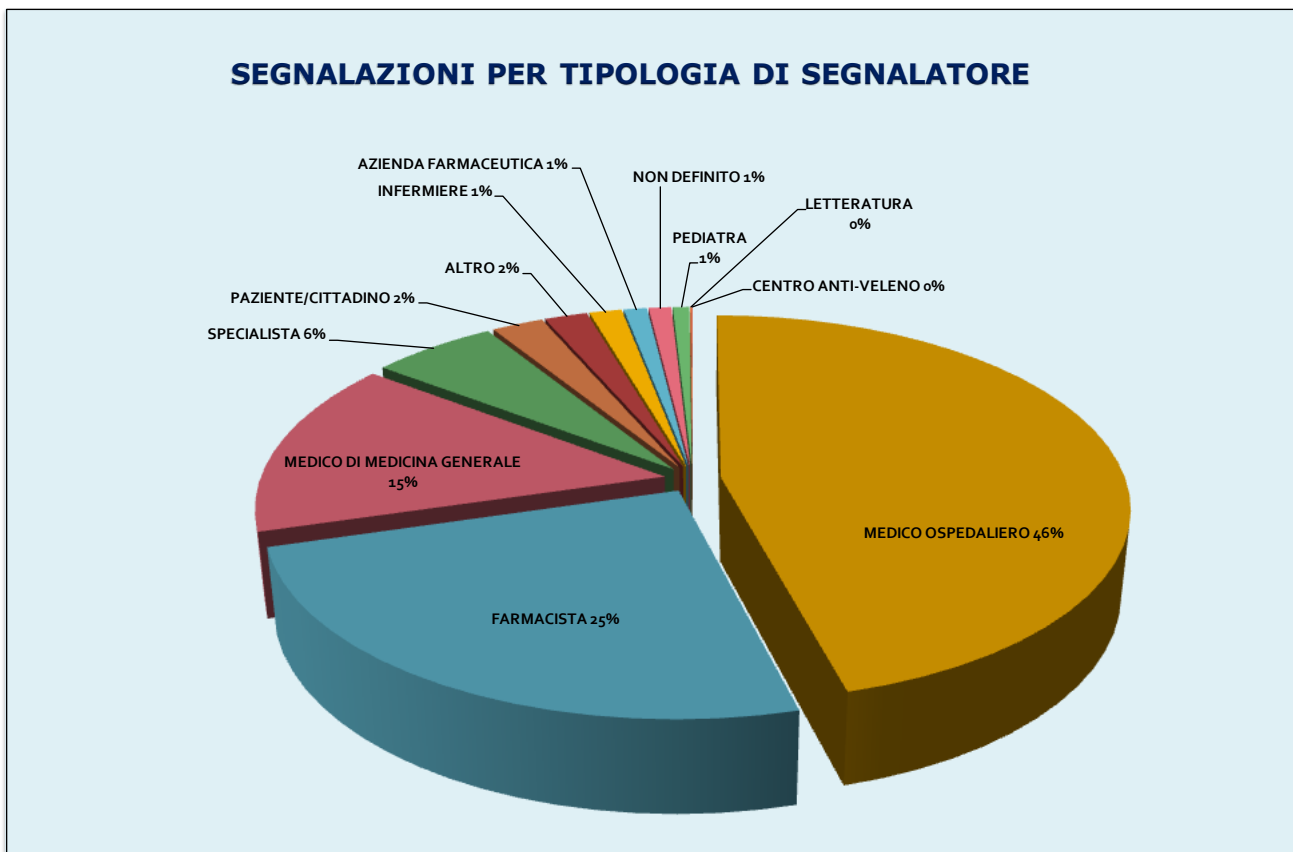
Rispetto al 2014 si è registrato un incremento di segnalazioni dell'1,7%, che colloca la Regione Piemonte al quinto posto a livello nazionale.

NUMERO DI SEGNALAZIONI E TASSO DI SEGNALAZIONE PER REGIONE NEL 2015

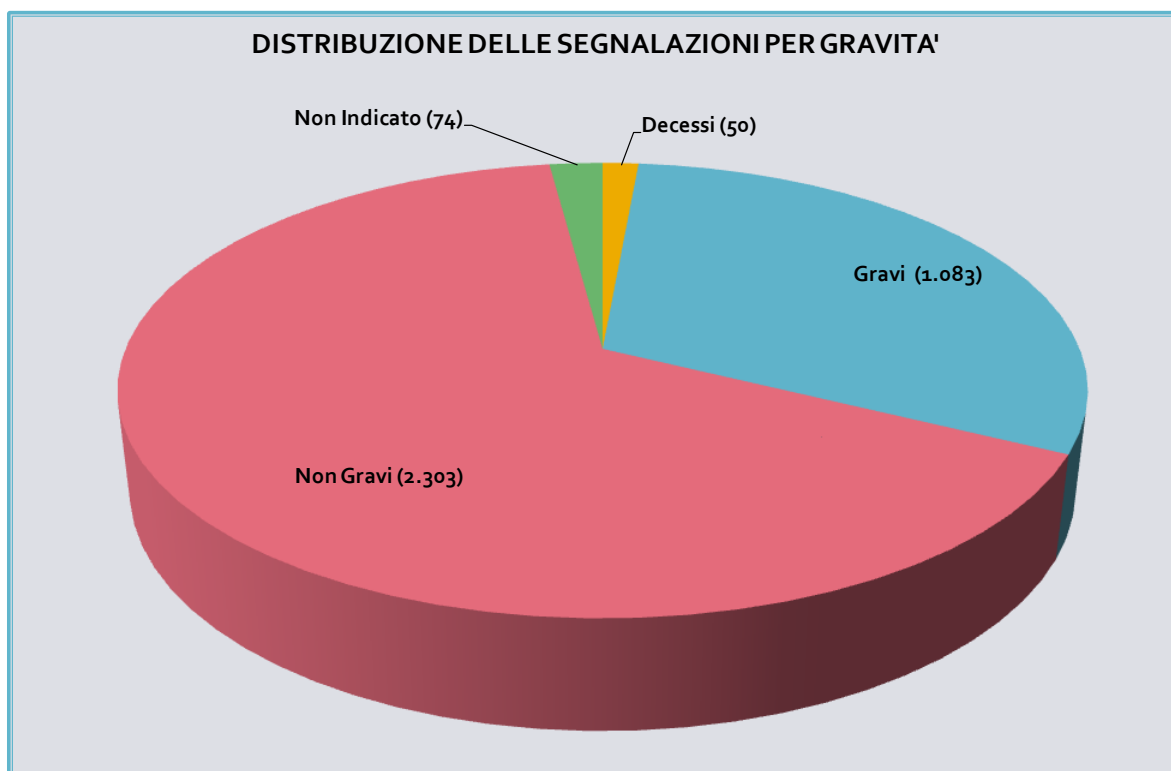
REGIONE	POPOLAZIONE*	SEGNALAZIONI	TASSO SEGNAL. 1000 ab/die
LOMBARDIA	9.973.397	12.229	1.226
VENETO	4.926.818	8.700	1.766
TOSCANA	3.750.511	6.117	1.631
CAMPANIA	5.869.965	5.124	873
PIEMONTE	4.436.798	3.510	791
EMILIA ROMAGNA	4.446.354	2.651	596
SICILIA	5.094.937	2.558	502
LAZIO	5.870.451	1.954	333
CALABRIA	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%).



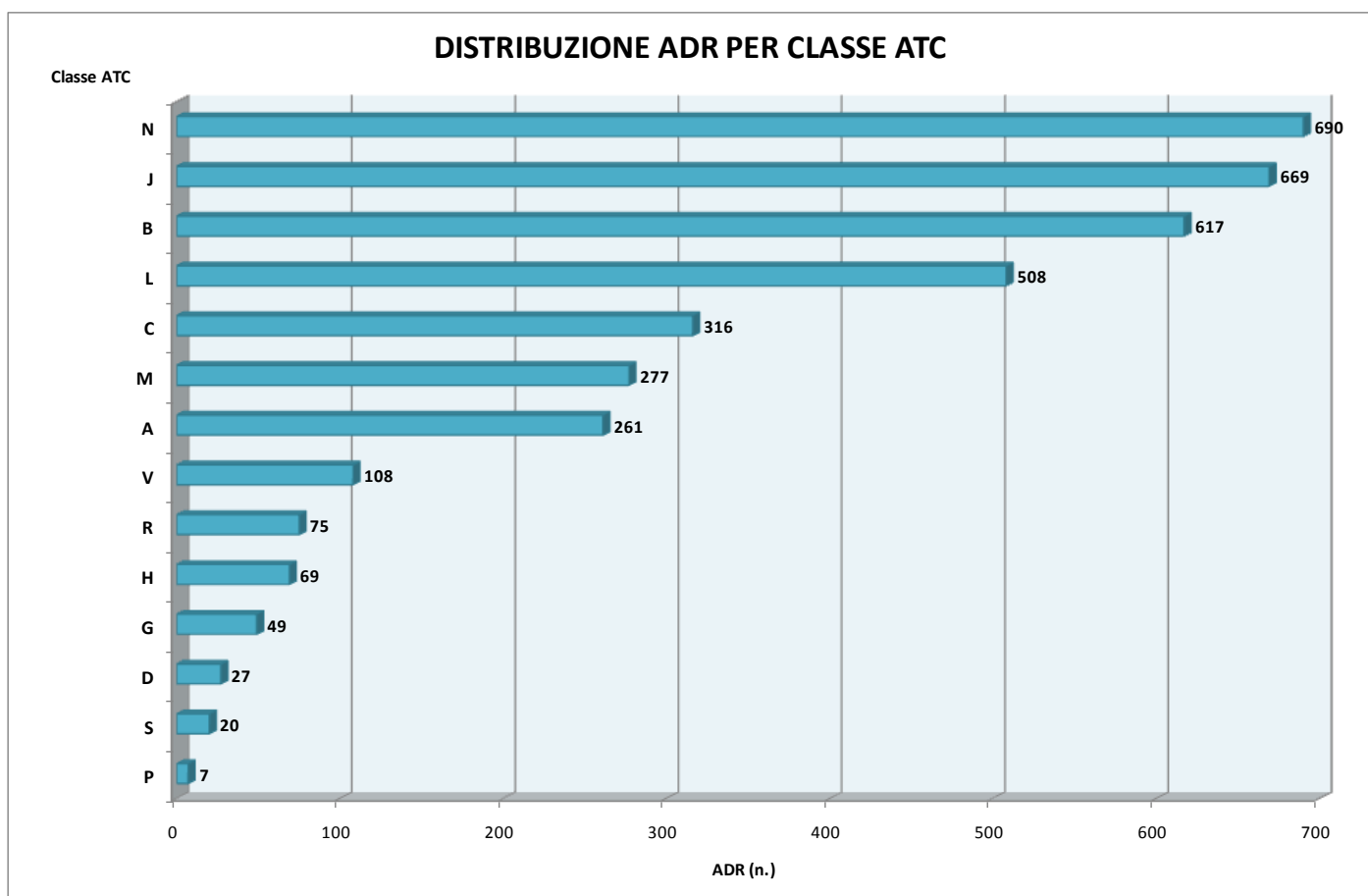
La maggioranza delle segnalazioni è relativa a reazioni avverse **non gravi** (2.303 pari al 66%), 1.083 (31%) sono **gravi**, si sono registrati 50 (1,4%) casi di decesso, non necessariamente causati dai farmaci oggetto di segnalazione.



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.

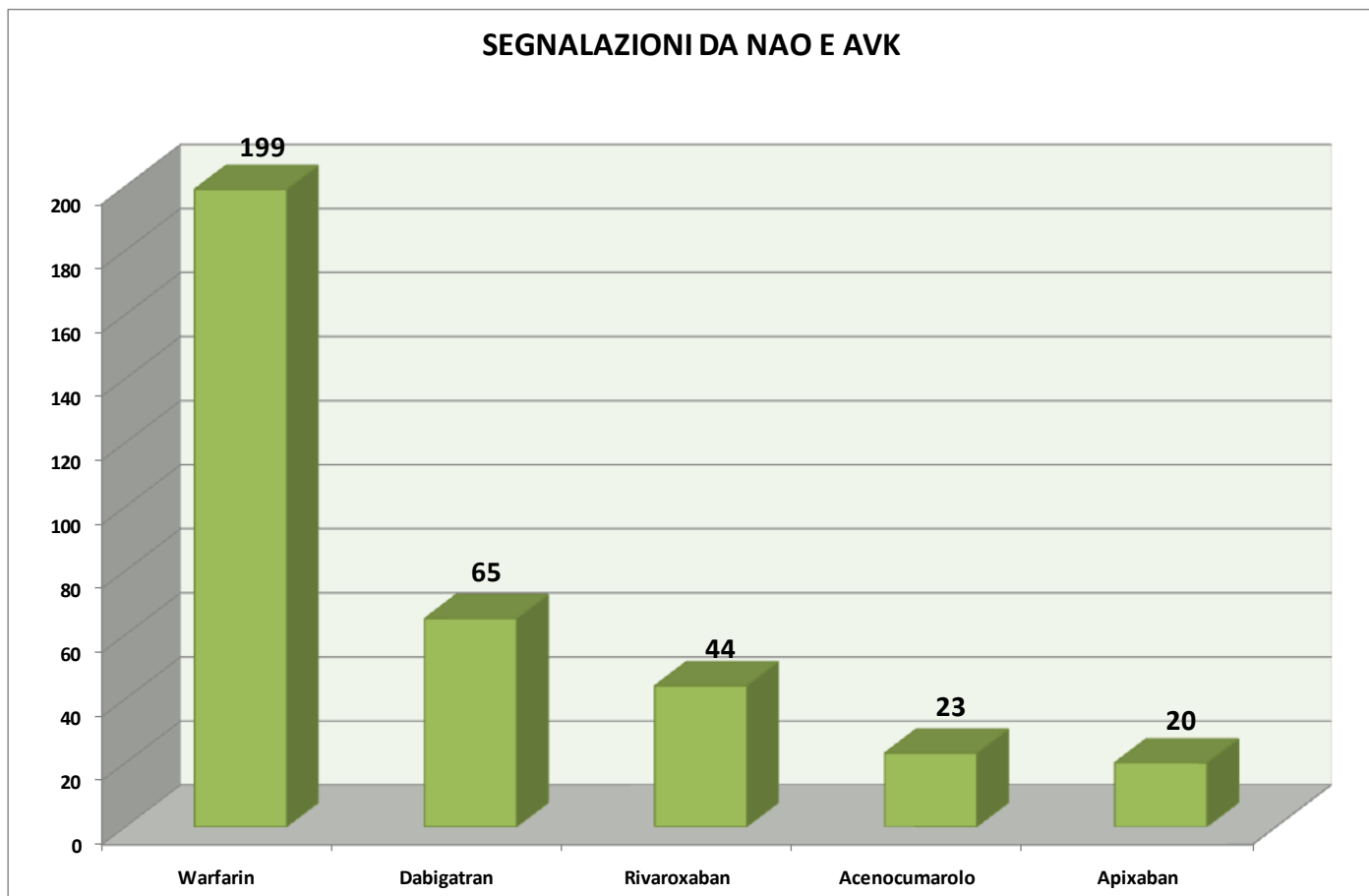


SEGNALAZIONI DI ADR DA VACCINI

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)