

REPUBBLICA ITALIANA

Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE

Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica

Servizio 7 – Farmaceutica

Centro Regionale di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza

Rapporto sulle Segnalazioni di Sospette Reazioni Avverse da Farmaci nella regione Sicilia

1 Gennaio – 31 Dicembre 2019

Elaborazione a cura di:

Paola Cutroneo, Edoardo Spina

Centro Referente per la Segnalazione Spontanea Organizzata in Farmacovigilanza della Regione Sicilia, UOSD di Farmacologia Clinica, AOU Policlinico “G.Martino” di Messina.

tel. 090-2213878; fax 090 2212711; e-mail: farmacovigilanza@unime.it

con il contributo di:

Alessandro Oteri, Claudia Minore, Pasquale Cananzi

Centro di Coordinamento di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza, Servizio 7 – Farmaceutica, Assessorato regionale della Salute. e-mail: farmaco.vigilanza@regione.sicilia.it

Daniela C. Vitale, Laura Longo, Silvana Mansueto, Lucia Gozzo, Filippo Drago

Centro di consulenza ed informazione sugli effetti tossici da farmaci in gravide e neonati e da erbe medicinali e dai prodotti da esse derivati – Programma Interdipartimentale di Farmacologia Clinica, AOU Policlinico “G. Rodolico – San Marco” – Catania, email: farmacovigilanza@policlinico.unict.it

Ilaria Morreale

Centro di consulenza ed informazione sugli effetti tossici da farmaci antitumorali e sulle ADR in pazienti neoplastici AOU Policlinico “P. Giaccone” – Palermo: email: farmacovigilanza@policlinico.pa.it

La segnalazione spontanea di reazioni avverse da farmaci in Sicilia

Riportiamo qui di seguito una sintesi dei dati delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse da farmaci e vaccini (escluse le segnalazioni da letteratura) provenienti dalla Regione Sicilia per l'anno 2019. I tassi di segnalazione sono stati calcolati sulla base dei dati di popolazione residente aggiornata al gennaio 2019, estratti dal database ISTAT.

Sintesi dei dati siciliani:

Tabella 1. Segnalazioni provenienti dalla Regione Sicilia e nazionali nell'anno 2019, confrontate con l'anno precedente

	Anno	
	2018	2019
Sicilia	2.429	3.149
Italia	60.562	64.888
% Sicilia su totale nazionale	4,0%	4,9%
Tasso di segnalazione regionale x 100.000 abitanti	48,3	63,0

Nel 2019 in Sicilia (**Tabella 1**):

- sono state registrate 3.149 segnalazioni di sospette ADR corrispondenti ad un tasso di segnalazione di 63,0 per 100.000 abitanti;
- l'incremento del numero di segnalazioni nel 2019 rispetto al 2018 è pari al 29,6%;
- sono pervenute schede di segnalazione da 21 strutture sanitarie;
- le segnalazioni siciliane contribuiscono del 5% al totale nazionale;
- la percentuale di segnalazioni con ADR gravi è stata pari al 23,1% (n=729).

Confronto con i dati nazionali:

Anno 2019

- In Italia, le segnalazioni di sospette ADR inserite sono state in totale 64.888, corrispondenti ad un tasso di segnalazione di 107,5 per 100.000 abitanti;
- la percentuale nazionale di segnalazioni con ADR gravi è stata pari al 37,1% (n = 24.109).

Tassi di segnalazione regionali

Per rendere omogeneo il confronto, il numero di segnalazioni va rapportato al numero di abitanti di ciascuna regione. In **Tabella 2** vengono indicati i tassi di segnalazione regionali e nazionale ogni 100.000 abitanti negli ultimi due anni.

Tabella 2. Tassi di segnalazione per 100.000 abitanti regionali negli anni 2018-2019

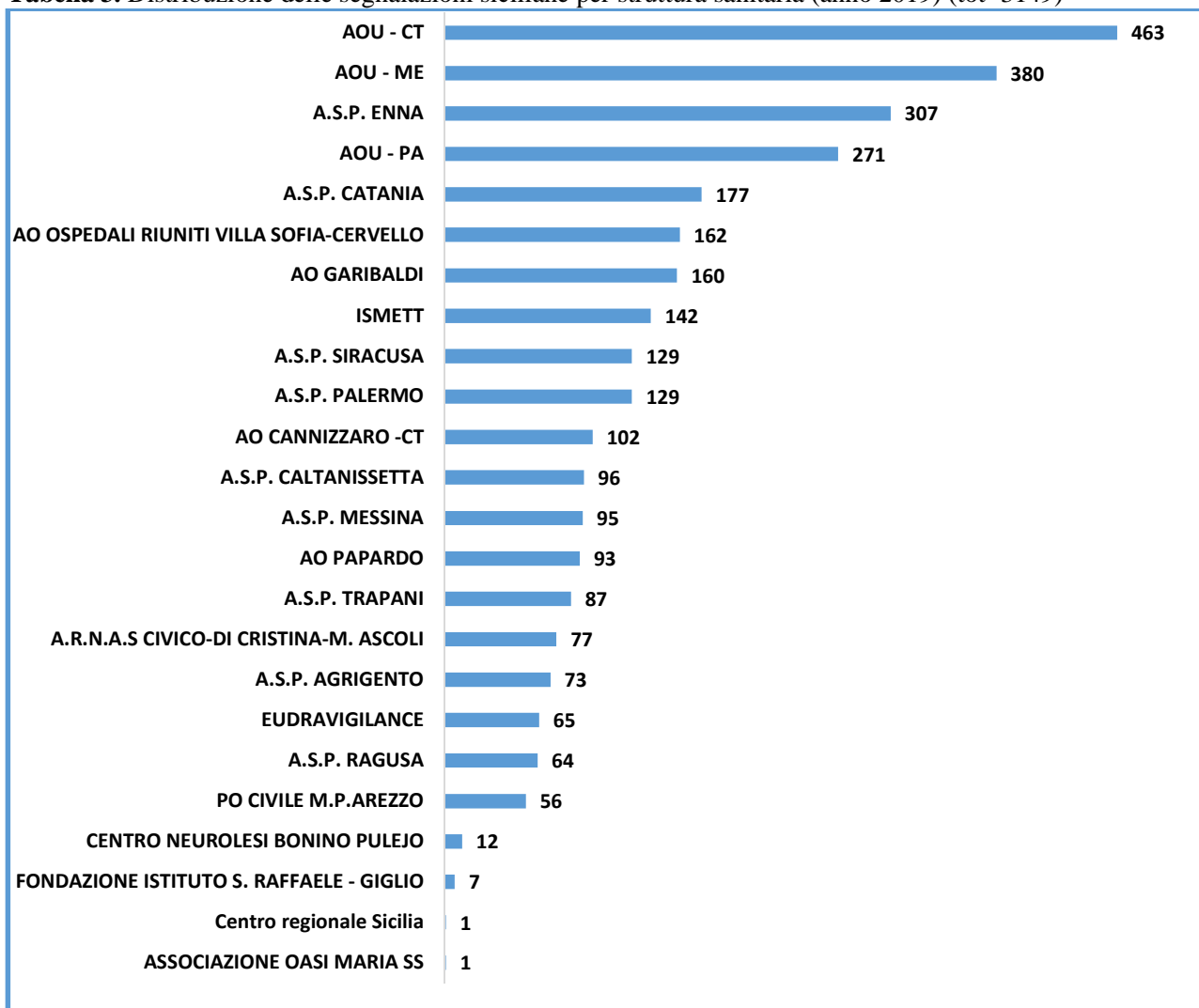
Regione	2018	2019	Tasso di segnalazione x 100.000 abitanti	
	N. schede	N. schede	2018	2019
Abruzzo	243	295	18,5	22,5
Basilicata	135	245	23,8	43,5
Calabria	1.037	986	52,6	50,6
Campania	5.417	12.333	93,0	212,6
E. Romagna	5.803	3.667	130,3	82,2
FVG	1.897	1.775	156,1	146,1
Lazio	1.343	1.139	22,8	19,4
Liguria	456	332	29,3	21,4
Lombardia	13.351	14.497	133,0	144,1
Marche	619	641	40,4	42,0
Molise	73	115	23,7	37,6
P.A. Bolzano	215	171	40,7	32,2
P.A. Trento	203	256	37,6	47,3
Piemonte	2.662	2.861	60,8	65,7
Puglia	1.207	1.258	28,8	31,2
Sardegna	462	531	28,0	32,4
Sicilia	2.429	3.149	48,3	63,0
Toscana	7.187	6.158	192,3	165,1
Umbria	408	302	46,1	34,2
V. D'Aosta	289	169	229,0	134,5
Veneto	5.183	5.337	105,7	108,8
Non indicato	9.943	3.641	n.v.	n.v.
Totale Italia	60.562	64.888	100,1	107,5

- Per convenzione, a livello internazionale il tasso ottimale per la segnalazione spontanea viene considerato pari al valore di 30 segnalazioni/100.000 abitanti. La Sicilia ha raggiunto nel 2019 un tasso di segnalazione di 63,0/100.000 abitanti, con un ampio incremento rispetto al 2018, superando ampiamente il *gold standard* di riferimento.
- In rapporto al tasso di segnalazione per 100.000 abitanti, nel 2019 la Regione Sicilia si classifica in 9° posizione nell'ambito nazionale, risalendo lievemente rispetto al 2018 in cui si trovava al 10° posto.
- Anche il tasso di segnalazione nazionale ha mostrato un incremento nel 2019 rispetto al 2018 (107,5 vs 100,1 per 100.000 abitanti).
- Le variazioni nei tassi di segnalazione in Italia sono in parte influenzate dalla attivazione di progetti regionali e multiregionali di farmacovigilanza attiva promossi da AIFA per lo studio di reazioni avverse in ambiti sanitari specifici oppure attribuibili a specifiche classi di farmaci, che spesso si associano ad un numero cospicuo di segnalazioni di ADR.

Distribuzione delle segnalazioni siciliane

Di seguito viene descritta la distribuzione delle segnalazioni siciliane nelle diverse strutture sanitarie (**Tabella 3**) pervenute nell'anno 2019.

Tabella 3. Distribuzione delle segnalazioni siciliane per struttura sanitaria (anno 2019) (tot=3149)



Sintesi dei dati

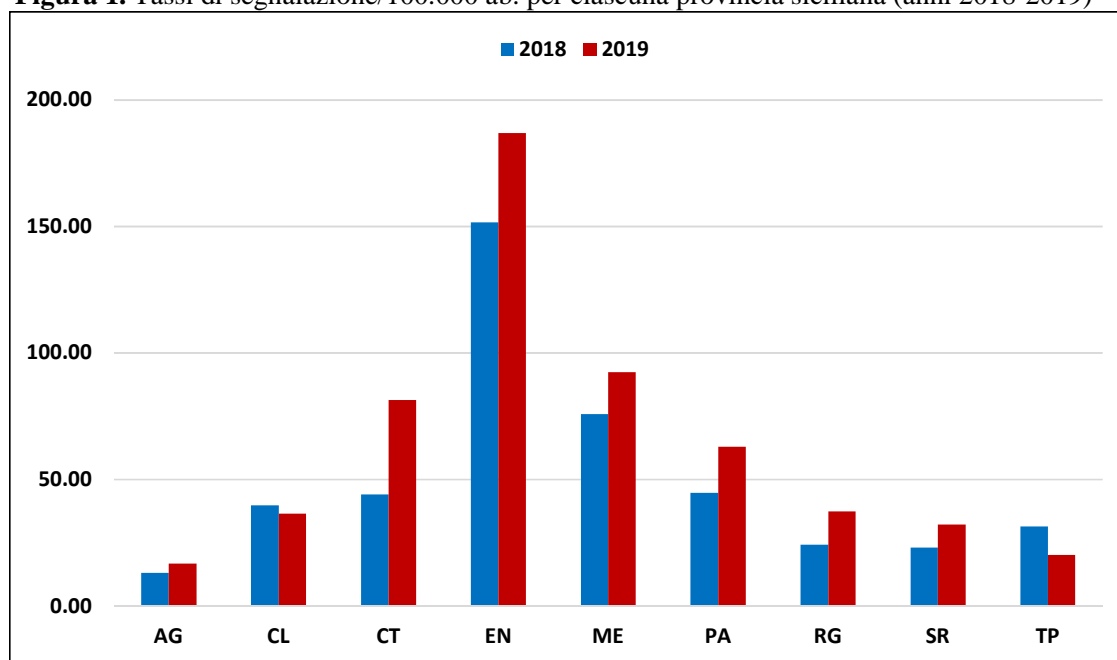
- Si osserva un maggiore contributo delle segnalazioni ospedaliere (61,2%), mantenendo la tendenza dell'anno precedente.
- Nel 2019 il maggior numero di segnalazioni regionali è stato inviato dall'A.O.U. "Policlinico – V. Emanuele" di Catania (n=463), seguito dall'A.O.U. Policlinico "G. Martino" di Messina (n=380), e dall'ASP di Enna (n=307).
- In generale è stato osservato un aumento del numero di segnalazioni per la gran parte delle strutture sanitarie siciliane nel 2019 rispetto al 2018. In particolare, un maggiore incremento è stato individuato per: ASP di Agrigento, ASP di Ragusa, ASP di Trapani, A.O. Papardo, A.O.U.

“Policlinico – V. Emanuele” di Catania, A.O.U.Policlinico “G. Martino” di Messina, A.O. Garibaldi, A.O. Cannizzaro, I.R.C.C.S.Centro Neurolesi Bonino Pulejo, ARNAS Civico di Cristina e ISMETT.

Suddivisione per provincia

Considerando i tassi di segnalazione per 100.000 abitanti per ciascuna provincia siciliana (**Figura 1**) e aggregando le strutture sanitarie per città, si evince che le province con il tasso di segnalazione più elevato nel 2019 sono risultate Enna, Messina e Catania. Le province che hanno mostrato un decremento nel 2019 rispetto all’anno precedente sono state Caltanissetta e Trapani.

Figura 1. Tassi di segnalazione/100.000 ab. per ciascuna provincia siciliana (anni 2018-2019)

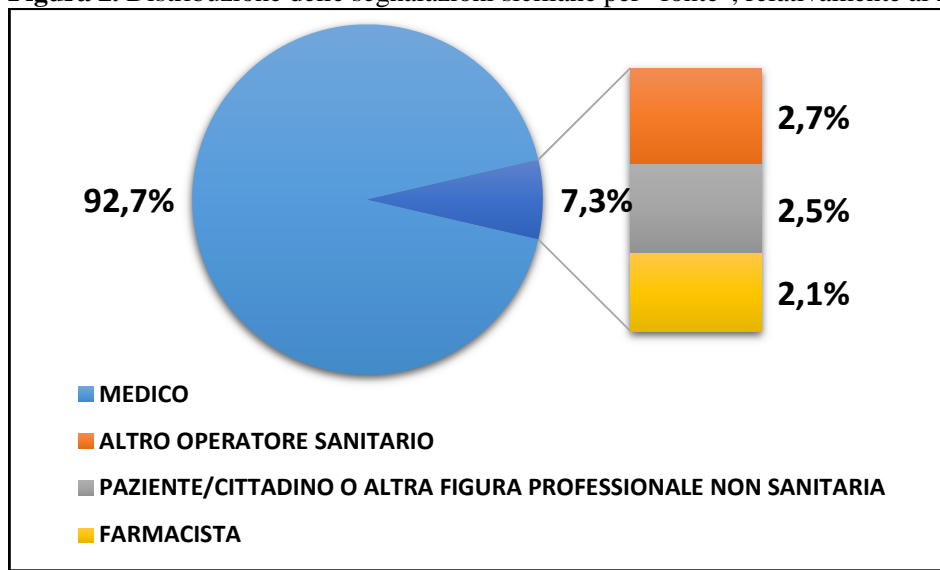


Fonte delle segnalazioni

Nel novembre 2017, l’AIFA ha apportato delle variazioni importanti alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) adeguandosi ai requisiti di compatibilità con il database europeo Eudravigilance; ulteriori modifiche dovrebbero essere implementate nel 2020. In particolare, relativamente alla fonte delle segnalazioni, la professione del segnalatore medico è stata uniformata, includendo sia l’ambito ospedaliero che quello territoriale.

Riportiamo di seguito in **Figura 2** la distribuzione delle segnalazioni siciliane per fonte nel 2019.

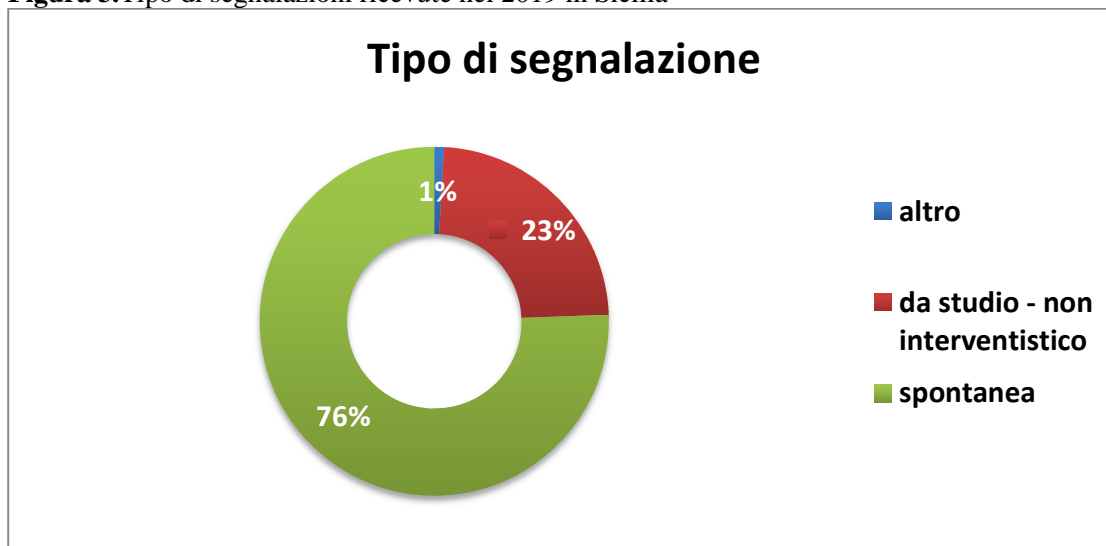
Figura 2. Distribuzione delle segnalazioni siciliane per “fonte”, relativamente al 2019



Note: “*medico*” è una voce “univoca”, inserita dall’AIFA a partire dal 22/11/2017 e che include sia i medici di medicina generale che quelli ospedalieri.

La maggior parte delle segnalazioni è stata inviata da medici (n = 2920; 92,7%), afferenti sia alle ASP che alle aziende ospedaliere, IRCCS e policlinici universitari; in minima percentuale le segnalazioni sono state inviate anche da altri operatori sanitari (infermieri, biologi, ecc.) (n=84; 2,7%), pazienti (n=78; 2,5%) e farmacisti (n=67; 2,1%). Nel 2019 le segnalazioni sono state spontanee nel 76% dei casi e provenienti da studio nel 23% (**Figura 3**).

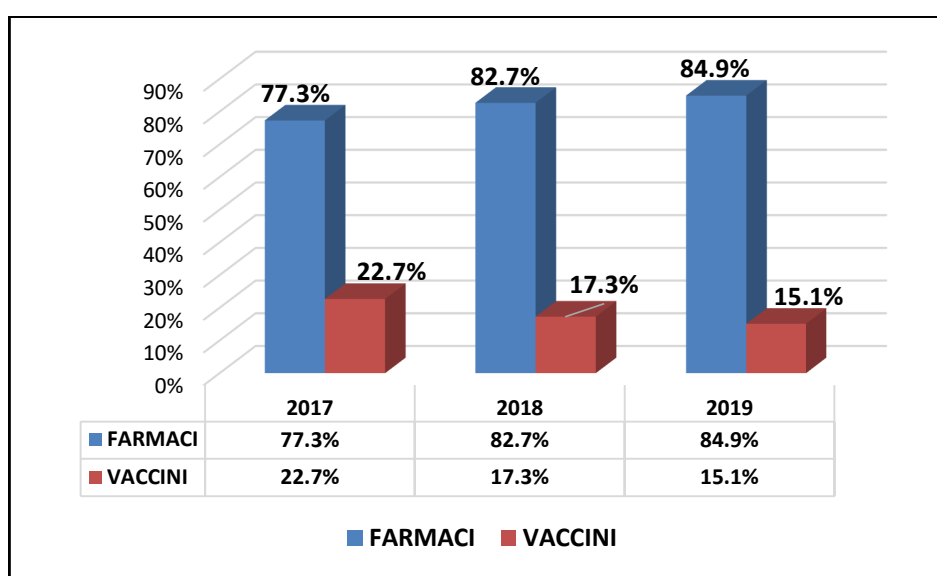
Figura 3. Tipo di segnalazioni ricevute nel 2019 in Sicilia



Reporting di farmaci e vaccini

In **Figura 4** è descritto il *reporting* relativo a farmaci e vaccini nell'ultimo triennio. Il numero di segnalazioni di ADR causate da farmaci ha mostrato un incremento negli anni e, nel 2019, ha costituito l'84,9% del totale delle schede ricevute. Nel 2019 si osserva una progressiva riduzione delle segnalazioni da vaccini rispetto al biennio precedente, durante il quale sono state raccolte numerose segnalazioni di ADR da vaccini, soprattutto da parte di cittadini (anche riconducibili ad eventi comparsi negli anni precedenti), in seguito all'introduzione della legge n. 119 del 2017 che ha ampliato il numero di vaccini obbligatori.

Figura 4. Confronto delle segnalazioni da vaccini e da altri farmaci nel triennio 2017-2019



Riepilogo delle segnalazioni siciliane nell'anno 2019

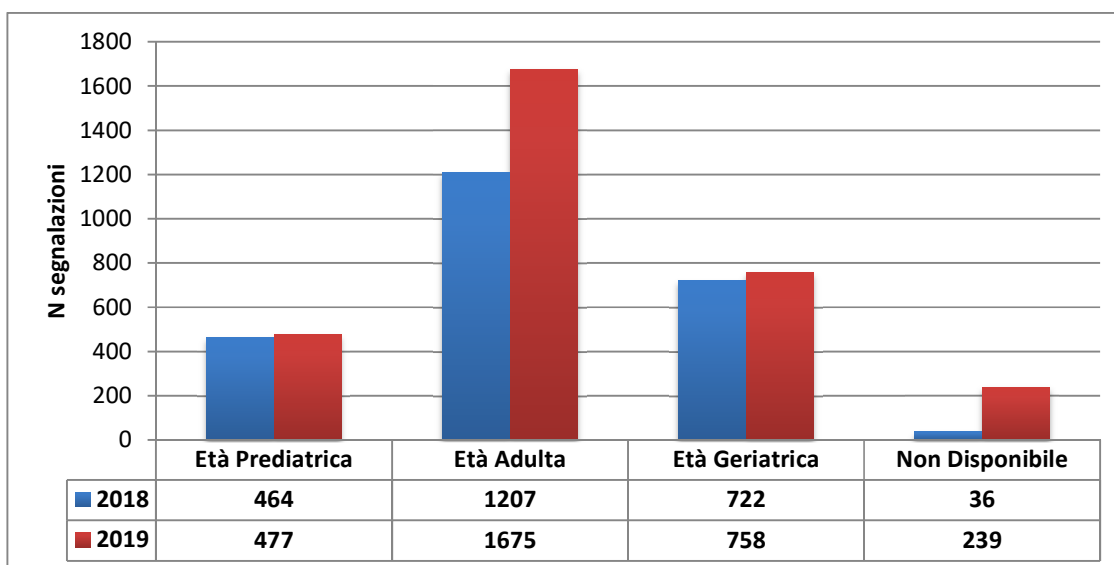
Caratteristiche dei pazienti

Prendendo in considerazione le 3.149 schede di segnalazione pervenute nel 2019 dalla Regione Sicilia, i risultati sono i seguenti:

- Le segnalazioni totali di ADR hanno coinvolto in misura maggiore gli individui di sesso femminile con una percentuale del 54,9% (n=1.727); nel 1,5% delle schede (n=46) il sesso del paziente non è stato specificato.
- Relativamente all'età, nel 2019 le segnalazioni hanno riguardato pazienti pediatrici (età <18 anni) nel 15,2% dei casi (n=477), adulti nel 53,2% delle schede (n=1.675) e anziani (età ≥ 65 anni) nel 24% (n=758). In 239 schede l'età non è stata descritta (**Figura 5**).

- Rispetto all'anno precedente, nel 2019 si è osservato soprattutto un aumento del reporting per gli adulti, mentre il numero di segnalazioni per gli anziani e per i pazienti pediatrici è rimasto pressoché costante. Nei pazienti pediatrici sono state registrate 6 schede riguardante neonati (da 0 a 1 mese), 276 relative ad infanti (da 1 mese a meno di 2 anni), 123 a bambini (da 2 a 11 anni) e 72 ad adolescenti (da 12 a 17 anni).

Figura 5. Segnalazioni per fasce d'età: confronto 2018-2019



I farmaci maggiormente imputati come causa di ADR

Di seguito viene indicato il numero di segnalazioni suddivise per tipologia dei farmaci sospetti indicati nelle segnalazioni e classificati secondo l'ATC di primo livello (**Figura 6**).

Le categorie di farmaci più frequentemente implicate nelle reazioni avverse sono state quelle appartenenti al gruppo dei farmaci antineoplastici ed immunomodulatori (ATC L) (n=1.853), farmaci anti-infettivi ad uso sistemico (ATC J) (n=738), farmaci che agiscono sul sistema cardiovascolare (ATC C) (n=366), farmaci del sangue e dell'emopoiesi (ATC B) (n=120), farmaci per il sistema muscolo-scheletrico (ATC M) (n=115) e farmaci del Sistema Nervoso (ATC N) (n=106).

Analizzando le schede per specifica classe farmacologica(ATC quarto livello) (**Figura 7**), si evince che nell'anno 2019 il numero maggiore di segnalazioni riguarda la classe dei farmaci inibitori del TNF- α (L04AB) (n=690), seguita dalla classe degli immunosoppressori selettivi(L04AA) (n=308), vaccini anti-meningococco (J07AH) (n=238), inibitori dell' HMG-CoA reduttasi (C10AA) (n=221), inibitori delle interleuchine (L04AC) (n=186), inibitori delle proteinchinasi (L01XE) (n=149), vaccini batterici e/o virali, combinati (J07CA) (n=130), altri immunosoppressori (L04AX) (n=129), vaccini pneumococcici (J07AL) (n=106) e anticorpi monoclonali (L01XC) (n=97).

Figura 6. Distribuzione delle segnalazioni da farmaci e vaccini nell'anno 2019 classificati per ATC 1° livello

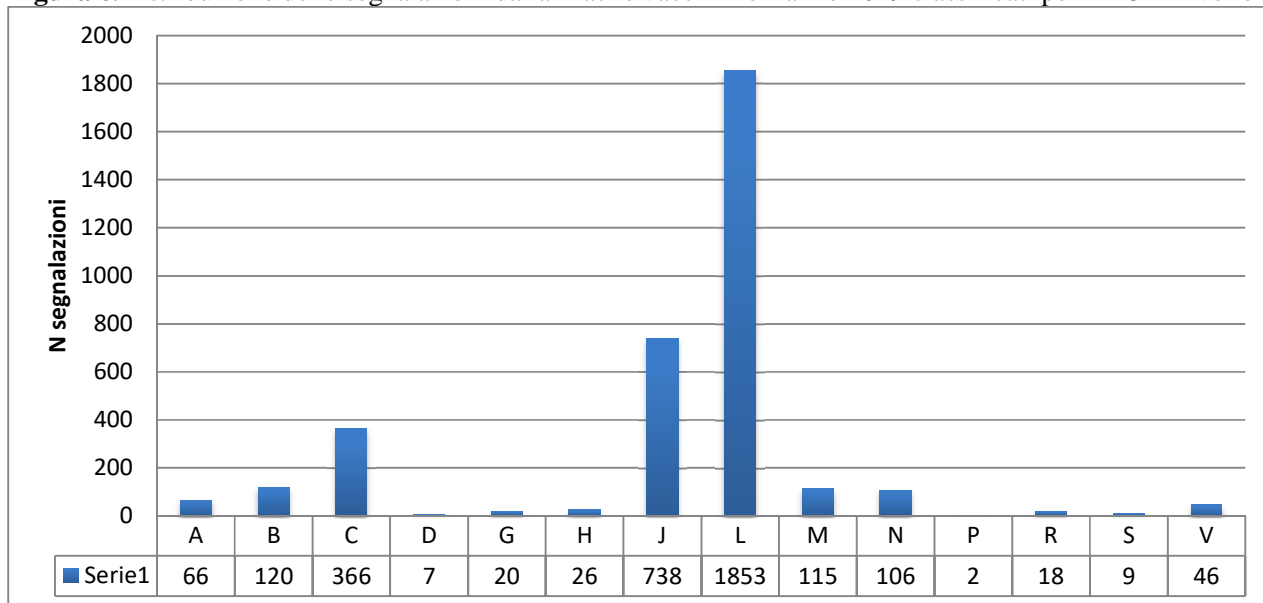
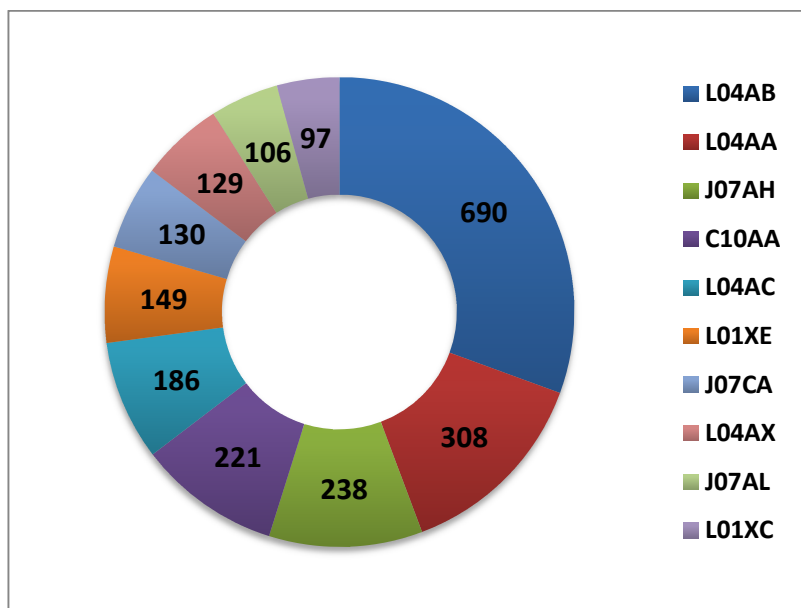


Figura 7. Prime 10 classi farmacologiche (ATC 4° livello) per numero complessivo di segnalazioni nell'anno 2019.



Sul totale delle segnalazioni (n=3.149), sono stati indicati come sospetti 349 principi attivi differenti.

In **Tabella 5** vengono riportati i farmaci più frequentemente implicati nelle reazioni avverse, il numero di segnalazioni totali e quelle relative ad ADR gravi per l'anno 2019.

I principi attivi più segnalati sono stati:

- Adalimumab (n=288);
- Vaccino contro il meningococco B (n=219);

- Etanercept (n=200);
- Infliximab (n=131);
- Vaccino esavalente (difterite/epatite B ricombinante/HaemofilusInfluenzae B coniugato e adiuvato/pertosse acellulare/poliomelite inattivato/tetano) (n=110);
- Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato 13valente adsorbito (n=99)
- Atorvastatina (n=98);

L'elevato numero di segnalazioni da farmaci anti-TNF alfa è probabilmente attribuibile sia a normative regionali che all'esecuzione di progetti di farmacovigilanza attiva su questa classe di farmaci.

Anche l'elevato numero di segnalazioni da atorvastatina potrebbe essere correlato al quadro normativo regionale previsto per la prescrizione di anti-PCSK9 il cui impiego è subordinato alla terapia continuativa per almeno 6 mesi con statine ad elevata potenza, con attestazione di inefficacia o mancata tollerabilità.

Considerando le reazioni avverse gravi, nell'anno 2019 i principi attivi causa di un maggior numero di segnalazioni (**Tabella 5**), sono stati: adalimumab (n=44), vaccino meningococco B (n=31), denosumab (n=29), filgrastim (n=22), vedolizumab (n=19), ustekinumab (n=18) e infliximab (n=16). Una maggiore percentuale di ADR gravi rispetto al totale delle schede per ciascun principio attivo, si evidenzia da parte di denosumab (soprattutto casi di osteonecrosi della mandibola) e filgrastim (in particolare neutropenia e inefficacia). Per i vaccini le ADR gravi sono state principalmente casi di iperpiressia (sopra i 39°C). Per molti principi attivi biologici sono state riportate numerose segnalazioni di mancata efficacia terapeutica.

Tabella 5. I 39 principi attivi maggiormente segnalati nelle schede di ADR per l'anno 2019

PRINCIPIO ATTIVO	TOT	N. Schede con ADR GRAVI	% GRAVI/TOT
ADALIMUMAB	288	44	15,3
VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	219	31	14,1
ETANERCEPT	200	15	7,5
INFLIXIMAB	131	16	12,2
VACCINO ESAVALENTE	110	14	12,7
VACCINO PNEUMOCOCCICO 13VALENTE	99	12	12,1
ATORVASTATINA	98	5	5,1
SECUKINUMAB	77	12	15,6
ROSUVASTATINA	74	10	13,5
METOTREXATO	63	4	6,3
VEDOLIZUMAB	61	19	31,1
VACCINO ROTAVIRUS	61	8	13,1
USTEKINUMAB	48	18	37,5
IVABRADINA	47	9	19,1
NATALIZUMAB	44	11	25
PACLITAXEL	43	9	20,9

PRINCIPIO ATTIVO	TOT	N. Schede con ADR GRAVI	% GRAVI/TOT
GOLIMUMAB	43	7	16,3
NINTEDANIB	43	1	2,3
VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	41	12	29,3
TOCILIZUMAB	36	7	19,4
APREMILAST	36	3	8,3
CLOPIDOGREL	35	4	11,4
DENOSUMAB	34	29	85,3
ABATACEPT	33	2	6,1
INTERFERONE BETA	32	9	28,1
ACIDO ALENDRONICO	30	8	26,7
SIMVASTATINA	30	4	13,3
EZETIMIBE	30	0	0
CERTOLIZUMAB PEGOL	28	1	3,6
FILGRASTIM	26	22	84,6
FINGOLIMOD	26	9	34,6
MICOFENOLATO MOFETILE	26	0	0
BEVACIZUMAB	24	14	58,3
NIVOLUMAB	24	12	50
PIRFENIDONE	22	5	22,7
PERAMPANEL	21	6	28,6
MICOFENOLATO SODICO	20	4	20
VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO	20	2	10
VACCINO PAPPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	20	2	10

Cosa è stato segnalato

Poiché ogni caso descritto in ciascuna segnalazione può contenere svariati sintomi, le ADR totali presenti nelle 3.149 schede di segnalazione dell'anno sono state superiori al numero di segnalazioni e più precisamente 5.974 (in media: 2 eventi avversi per scheda).

Le sospette ADR riportate nelle segnalazioni vengono classificate secondo il dizionario di codifica MedDRA che classifica ciascuna reazione avversa secondo una struttura gerarchica, in cui:

- il termine più specifico è definito LLT (*Lowest Level Term*) ed è quello che codifica esattamente il sintomo riportato dal segnalatore nella scheda;
- il termine intermedio, più frequentemente utilizzato nelle analisi poiché raggruppa le ADR che possono essere considerate sinonimi o sovrapponibili, è definito PT (*PreferredTerm*);
- l'organo o sistema colpito da ciascuna ADR è chiamato SOC (*System Organ Class*).

Analizzando le segnalazioni del 2019 per organo/sistema (SOC) (**Tabella 6**), si rileva un maggior numero di casi riguardanti reazioni avverse generali e relative alla sede di somministrazione del medicinale (43,7% del totale delle segnalazioni), seguite da quelle di tipo cutaneo (19,0%), da

patologie gastrointestinali (18,2%), da quelle del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo (14,7%).

Tabella 6. Distribuzione delle segnalazioni di ADRs per SOC, secondo la classificazione MedDRA nel 2019

Organi/apparati colpiti dalle ADR	Numero di casi*	% sul totale (n=3149)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	1376	43,7
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	599	19,0
Patologie gastrointestinali	574	18,2
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	462	14,7
Patologie del sistema nervoso	343	10,9
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	186	5,9
Esami diagnostici	182	5,8
Patologie vascolari	178	5,6
Patologie del sistema emolinfopoietico	161	5,1
Disturbi psichiatrici	147	4,7
Infezioni ed infestazioni	129	4,1
Patologie cardiache	102	3,2
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	76	2,4
Patologie epatobiliari	72	2,3
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	58	1,8
Patologie dell'occhio	45	1,4
Patologie dell'orecchio e del labirinto	41	1,3
Disturbi del sistema immunitario	36	1,1
Patologie renali e urinarie	31	1,0
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	30	0,9
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	25	0,8
Procedure mediche e chirurgiche	14	0,4
Patologie endocrine	9	0,3
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	4	0,1
Patologie congenite, familiari e genetiche	3	0,1
Problemi di prodotto	3	0,1

Circostanze sociali	1	0
---------------------	---	---

*il numero di reazione avversa totali presenti nelle 3.149 schede di segnalazione sono superiori al numero di segnalazioni

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono state farmaco inefficace (n=387), piressia (n=260), mialgia (n=201), risposta terapeutica ridotta (n=182), diarrea (n=165)(**Tabella 7**).

Tabella 7. Elenco delle reazioni avverse maggiormente segnalate nell'anno 2019 (ADR>50).

Reazioni avverse*	N. schede
Farmaco inefficace	387
Piressia	260
Mialgia	201
Risposta terapeutica ridotta	182
Diarrea	165
Nausea	144
Dolore addominale	137
Non rispondente alla terapia	134
Prurito	131
Cefalea	121
Vomito	108
Orticaria	99
Ipertransaminasemia	98
Astenia	97
Eritema	96
Eruzione cutanea	95
Dolore in sede di iniezione	81
Psoriasi	79
Rossore	77
Irritabilità	76
Artralgia	74
Dispnea	73
Creatinfosfochinasi ematica aumentata	57
Sonnolenza	56
Malessere	53
Edema	53
Neutropenia	52
Pianto	51

* Le reazioni avverse sono indicate secondo *PreferredTerm* sulla base della classificazione MedDRA.

Le reazioni avverse gravi

Le segnalazioni di sospette ADR gravi ricevute dalla Regione Sicilia nell'anno 2019 sono state in totale 729, pari al 23,1% delle 3.149 totali.

Sulla base dei criteri di gravità riportati nelle schede, 244 casi riguardano ADR che hanno causato episodi di ricovero o di prolungamento della degenza ospedaliera dei pazienti, 29 schede sono relative ad invalidità grave o permanente, 39 riguardano pazienti in pericolo di vita, 13 casi riportavano il decesso del paziente. Inoltre, 404 casi sono stati considerati gravi in quanto condizioni clinicamente rilevanti, secondo la lista degli eventi medici importanti (IME List), stabilita dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).

Sul totale delle segnalazioni di ADR gravi (729) il 6,3% riguarda casi di neutropenia, il 6,0% osteonecrosi della mandibola/mascella, il 4,8% è relativo a casi di trombocitopenia (**Tabella 8**).

In **Tabella 9** è riportata una descrizione dettagliata delle segnalazioni di ADR gravi per i farmaci più segnalati.

Tabella 8. Elenco delle reazioni avverse gravi maggiormente segnalate con numero di casi >20

Reazioni Avverse Gravi *	N. schede
Neutropenia	46
Osteonecrosi della mandibola/mascella	44
Trombocitopenia	35
Piressia	33
Ipertransaminasemia	33
Non rispondente alla terapia	32
Iperpiressia	32
Farmaco inefficace	30
Vomito	29
Diarrea	27
Risposta terapeutica ridotta	25
Astenia	24
Mialgia	23
Anemia	22
Prurito	21
Dolore addominale	20
Cefalea	20

* Le reazioni avverse sono indicate secondo *PreferredTerms* sulla base della classificazione MedDRA

Tabella 9. Farmaci maggiormente causa di ADR gravi (numero di segnalazioni ≥ 10)

PRINCIPI ATTIVI	ADR segnalate
ADALIMUMAB (44)	Risposta terapeutica ridotta o mancata risposta con sintomi svariati di riattivazione della malattia (13); Infarto miocardico (1); Nefrolitiasi (1); Attacco ischemico transitorio (1); Colectomia, Colelitiasi (1); Adenocarcinoma del colon (1); Adenocarcinoma del polmone (1); Polmonite (1); Artralgia, Lesione cutanea (1); Asma (1); Cisti pilonidale, Fistola (1); Cisti pilonidale (1); Cute secca, Orticaria, Prurito (1); Dolore addominale, Subileo (1); Seminoma del testicolo (puro) (1); Agitazione, Congiuntivite, Dispnea (1); Ascenso del dente (3); Neutropenia (1); Tumore renale (1); Dispnea, Piressia, Tosse, Cardiomiopatia Congestizia (1); Antigene carcinoembrionario aumentato, Carcinoma a cellule di transizione della vescica (1); Defecazioni frequenti, Dolore addominale, Morbo di Crohn (1); Fibrosi polmonare (1); Angioedema, Edema periferico (1); Psoriasi (1); Infezione polmonare, Insufficienza respiratoria (1); Aritmia, Insufficienza cardiaca (1); Aneurisma dell'arteria polmonare, Non rispondente alla terapia (1); Micosi cutanea (1).
VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE (30)	Cefalea, Vomito (2); Iperpiressia (2); Cefalea, Dolore muscoloscheletrico, Iperpiressia, Irritabilità, Tachicardia, Vomito (2); Ascenso di un arto (1); Crisi convulsiva, Piressia, Stato confusionale (1); Appetito ridotto, Diarrea, Edema in sede di vaccinazione, Ipertransaminasemia, LDH ematica aumentata, Vomito (1); Eruzione cutanea maculare, Piressia (1); Astenia, Brividi, Capogiro, Cefalea, Perdita di coscienza, Presincope (1); Diarrea, Iperpiressia, Irritabilità (1); Debolezza muscolare, Iperpiressia, Iporesponsivo agli stimoli (1); Linfadenite (1); Dissociazione (1); Dolore in sede di iniezione, Iperpiressia, Tremore (1); Dolore in sede di iniezione, Piressia, Rossore, Tachipnea neonatale (1); Irritabilità, Piressia (1); Eruzione cutanea maculare, Reazione locale, Vescicola (1); Astenia, Iperpiressia (1); Cefalea, Dolore in sede di iniezione, Edema, Piressia, Reazione locale, Rossore (1); Cefalea, Pallore, Sonnolenza, Tremore, Vomito (1); Discinesia, Iperpiressia (1); Emorragia dalla bocca, Eruzione cutanea (1); Cefalea, Iperpiressia (1); Iperpiressia, Nausea, Vomito (1); Convulsione febbrile, Iperpiressia (1); Cefalea, Dolore addominale, Malessere, Nausea, Piressia, Vomito (1); Iperpiressia, Malattia coronarica, Malattia di Kawasaki, Versamento pericardico (1); Cianosi, Crisi convulsiva, Iperpiressia, Ipertonica, Pallore, Perdita di coscienza (1).
DENOSUMAB (22)	Osteonecrosi della mandibola/mascella (18); Anemia, Emolisi (1); Pancreatite (1); Non rispondente alla terapia (1); Emorragia vaginale (1).
FILGRASTIM (21)	Non rispondente alla terapia (7); Neutropenia (3); Neutropenia, Non rispondente alla terapia, Trombocitopenia (2); Neutropenia, Piressia (1); Disfagia, Infiammazione della mucosa, Ipertrofia gengivale, Neutropenia (1); Dolore addominale, Dolore toracico, Piressia (1); Dolore toracico, Piressia (1); Neutropenia, Trombocitopenia (1); Eruzione cutanea maculo-papulare (1); Parestesia, Perdita di coscienza (1); Infezione micotica della bocca, Infiammazione della mucosa, Neutropenia, Non rispondente alla

	terapia (1); Non rispondente alla terapia, Pancitopenia (1)
VEDOLIZUMAB (19)	Risposta terapeutica ridotta o mancata risposta con sintomi svariati di riattivazione della malattia (5); Cancro del colon (2); Cancro del colon metastatico, Dolore addominale, Metastasi al fegato (1); Melanoma maligno (1); Colectomia totale, Risposta terapeutica ridotta (1); Carcinoma a cellule squamose della cute (1); Astenia, Cefalea, Nausea (1); Pericardite (1); Cisti ovarica, Endometriosi (1); Diverticolite, Perforazione dell'intestino crasso (1); Pleurite (1); Anemia, Farmaco inefficace (1); Iperpiressia, Opacità polmonare (1); Fistola anale (1)
USTEKINUMAB (18)	Non rispondente alla terapia, Psoriasi (3); Suicidio riuscito (2); Polmonite (1); Adenocarcinoma del colon (1); Malattia polmonare ostruttiva cronica (1); Antigene carcinoembrionario aumentato (1); Anemia, Ostruzione intestinale (1); Infarto miocardico (1); Eritema, Esfoliazione cutanea, Psoriasi (1); Colectomia totale, Farmaco inefficace (1); Ascesso della vulva (1); Ascesso anale (1); Non rispondente alla terapia (1); Test per virus epatite B positivo (1); Tumore maligno del polmone (1).
INFLIXIMAB (16)	Polmonite (1); Embolia polmonare (1); Infarto miocardico (1); Idrosadenite (1); Lupus eritematoso sistemico (1); Ascesso di un arto, Fistola anale (1); Anemia, Colite ulcerativa, Defecazioni frequenti, Dolore addominale, Farmaco inefficace, Melena (1); Defecazioni frequenti, Emorragia rettale, Farmaco inefficace (1); Disfunzione del ventricolo sinistro, Incompetenza e sostituzione della valvola mitrale, Incompetenza e sostituzione della valvola tricuspide (1); Ascesso del dente (1); Encefalite da Listeria (1); Risposta terapeutica ridotta (1); Colestasi, Ipertransaminasemia (1); Dispnea, Palpitazioni (1); Dispnea, Dolore toracico (1); Carcinoma epatocellulare (1)
ETANERCEPT (14)	Non rispondente alla terapia (3); Epatite acuta (1); Infezione da Papilloma virus, Patologia della cervice (1); Psoriasi, Risposta terapeutica ridotta (1); Afasia, Attacco ischemico transitorio, Ipoestesia (1); Angioedema (1); Emorragia vaginale, Infezione da Papilloma virus (1); Glaucoma, Uveite (1); Farmaco inefficace, Linfocitosi, Neutropenia (1); Trombocitopenia (1); Artralgia, Farmaco inefficace, Psoriasi (1); Linfocitosi, Neutropenia, Risposta terapeutica ridotta (1).
SECUKINUMAB (12)	Farmaco inefficace o Risposta terapeutica ridotta (9); Ascesso del dente (1); Trombocitopenia (1); Angioplastica, Infarto miocardico (1).
NATALIZUMAB (11)	Test per poliomavirus JC positivo (5); Test per polyomavirus JC (1); Faringotonsillite (1); Leucoencefalopatia multifocale progressiva (1); Aborto spontaneo (1); Pielonefrite (1); Tubercolosi (1)
VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA (11)	Eruzione cutanea, Iperpiressia (5); Iperpiressia, Sonnolenza (1); Alterazione dell'andatura, Piressia (1); Piressia (1); Appetito ridotto, Diarrea, Disturbo del linguaggio, Disturbo dello spettro autistico (1); Peso diminuito, Polidipsia, Poliuria (1); Trombocitopenia (1).
RIVAROXABAN (11)	Embolia polmonare (1); Acidosi metabolica, Insufficienza epatica, Sindrome da disfunzione multiorgano (1); Ictus embolico, Ictus emorragico (1); Edema delle labbra, Ematuria (1); Dispepsia,

	Sindrome dell'intestino irritabile (1); Anemia, Sangue occulto (1); Danno epatico da farmaci, Ipertransaminasemia (1); Anemia da carenza di ferro (1); Anemia (1); Infarto, Trombosi cerebrale (1); Ematuria, Insufficienza cardiaca, Ritenzione di urina (1).
NIVOLUMAB (11)	Ipertransaminasemia (2); Broncospasmo, Ipersensibilità, Ipotensione, Perdita di coscienza (1); Diarrea (1); Eruzione cutanea papulare, Esantema eritematoso, Ipercheratosi, Prurito (1); Acuità visiva ridotta, Uveite (1); Insufficienza respiratoria (1); Polmonite, Tosse (1); Malattia polmonare interstiziale (1); Danno epatico da farmaci, Ipertransaminasemia, Ictterizia (1); Lipasi aumentata, Pancreatite (1).
PALBOCICLIB (10)	Neutropenia (3); Leucopenia, Neutropenia (2); Leucopenia, Trombocitopenia (2); Anemia, Neutropenia, Trombocitopenia (1); Artralgia, Astenia, Leucopenia, Mialgia, Neutropenia, Piressia (1); Fastidio al torace, Tensione della gola (1).

COMMENTI

- L'andamento del *reporting* di farmacovigilanza della Regione Sicilia nel 2019 ha evidenziato un incremento rispetto all'anno precedente ($\Delta=29,6\%$) ed il tasso di segnalazione è risultato pari a 63,0 per 100.000 abitanti.
- Un gran numero di segnalazioni ha riguardato farmaci biologici immunomodulatori, vaccini e statine, in parte attribuibili sia a disposizioni regionali relative alla prescrizione e dispensazione che all'esecuzione specifica di progetti di farmacovigilanza attiva per alcune di queste classi di farmaci.
- A livello regionale le segnalazioni del 2019 sono state spontanee nel 76% dei casi e provenienti da studio nel 23%.
- L'analisi relativa alle reazioni avverse maggiormente segnalate nel 2019 ha messo in luce un numero elevato di casi di ridotta risposta terapeutica o inefficacia da farmaci biologici. Seppur la segnalazione di mancata efficacia sia in linea con le attuali disposizioni regolatorie, si raccomanda di esercitare un attento giudizio clinico al fine di stabilire se si tratta di mancanza di efficacia del medicinale oppure di progressione di malattia non attribuibile al medicinale stesso (in quest'ultimo caso da non segnalare). Si sottolinea inoltre che nelle segnalazioni di inefficacia terapeutica dovranno essere indicati da parte del segnalatore i sintomi e segni che clinicamente dimostrano la mancata risposta al farmaco.
- Si invitano tutti gli operatori sanitari a fornire dati completi per le segnalazioni inviate ed eventuali informazioni di follow-up, che risultino essenziali per la valutazione dell'imputabilità farmaco-ADR.

Impiego di farmaci durante la gravidanza e l'allattamento – Analisi delle segnalazioni di sospette ADR presenti in rete e consulenze effettuate dal Centro di consulenza ed informazione sugli effetti tossici da farmaci in donne gravide ed in neonati e da erbe medicinali dell'AOU Policlinico “G. Rodolico – San Marco”

L'uso di farmaci in gravidanza e allattamento rappresenta un ambito di particolare interesse per il potenziale rischio per il feto/neonato ma anche per la necessità di effettuare opportuni aggiustamenti delle terapie a seguito delle modifiche fisiologiche che influenzano la farmacodinamica e la farmacocinetica. I potenziali effetti negativi sul feto dipendono dalle fasi in cui avviene l'esposizione, dalla dose e frequenza di utilizzo e dal potenziale teratogeno del farmaco.

I dati disponibili sull'uso dei farmaci in gravidanza sono limitati poiché gli stessi derivano generalmente da studi osservazionali, da dati epidemiologici *post-marketing* o *case-report*, considerato che in genere non vengono condotti studi clinici in questa popolazione.

In generale, a meno che non strettamente necessario, l'uso di farmaci in gravidanza dovrebbe essere evitato, in particolare nelle fasi di maggiore vulnerabilità per l'insorgenza di difetti alla nascita (primo trimestre).

Tuttavia, un numero considerevole di donne assume farmaci in gravidanza per patologie preesistenti nonché per l'insorgenza di nuove condizioni cliniche o complicanze gravidiche che necessitano di trattamento farmacologico al fine di evitare effetti negativi sia per la madre che per il feto.

Pertanto, è necessario effettuare un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio dell'uso di specifiche categorie terapeutiche con il supporto di dati derivanti da studi preclinici e di esposizione sull'uomo, tenendo conto comunque del potenziale rischiosità per la madre che di conseguenza per il feto di una patologia non adeguatamente trattata.

Nel Rapporto Osmed relativo ai dati di consumo dei medicinali nell'anno 2018 anche l'Agenzia Italiana del Farmaco ha previsto un capitolo specifico alle cosiddette popolazioni fragili, inclusa quella delle donne in gravidanza, con un focus sull'utilizzo dei farmaci non solo nel periodo gestazionale, ma anche pre-concezionale e post-gravidico.

Dall'analisi effettuata sulle donne di età compresa tra 15 e 49 anni che hanno partorito tra il 1° Ottobre 2014 e il 30 Settembre 2017 e che risultavano residenti nelle Regioni Emilia-Romagna, Lazio e Puglia al momento del parto, è emerso che l'80,4% della popolazione selezionata ha ricevuto almeno una prescrizione farmaceutica durante la gravidanza. Inoltre, il 36,5% e il 50,7% delle donne con un parto nel periodo considerato ha ricevuto almeno una prescrizione, rispettivamente nel trimestre precedente la gravidanza e nel trimestre successivo al parto.

I farmaci maggiormente prescritti in gravidanza sono stati quelli relativi alle seguenti categorie terapeutiche:

- *sangue e organi emopoietici* (55,9%)
- *antimicrobici per uso sistemico* (41,5%)
- *farmaci del sistema genito-urinario e ormoni sessuali* (25,5%),
- *preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali* (14,9%),
- *farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolismo* (13,5%)
- *farmaci del sistema respiratorio* (10,5%).

Alla luce di questi dati è evidente l'importanza del monitoraggio di questa popolazione, al fine di individuare eventuali effetti avversi non noti ma anche di poter confermare la sicurezza dell'esposizione a determinate classi di farmaci.

In questo contesto risulta strategico il ruolo del Centro di consulenza ed informazione sugli effetti tossici da farmaci in donne gravide ed in neonati e da erbe medicinali, che opera da anni all'interno dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico "G. Rodolico – San Marco" effettuando, a livello nazionale, consulenze preventive o post-esposizione durante la gravidanza e l'allattamento al fine di fornire supporto di consulenza ed informazione in merito alla valutazione dei rischi associati alla somministrazione di farmaci e di prodotti a base di erbe medicinali ed integratori alimentari.

Le informazioni fornite a pazienti e operatori sanitari si basano su studi pubblicati su riviste scientifiche internazionali e disponibili su banche dati dedicate all'uso dei medicinali (Micromedex, UKtis, Toxbase), oltre che su quanto riportato nelle schede tecniche dei farmaci.

Sulla base dei dati disponibili, per ciascuna richiesta di consulenza effettuata telefonicamente tramite numero verde (800 375 960) viene valutato il rischio teratogeno e la necessità di eventuali approfondimenti diagnostici, consigliando la sospensione, il proseguimento o l'avvio della terapia per la quale è stata effettuata la valutazione.

Per le consulenze richieste da medici o altri operatori sanitari fa seguito l'invio, per posta elettronica, di un referto scritto riportante un'analisi delle evidenze relative al rischio/beneficio dell'uso del farmaco, contestualizzato sulla base del periodo di esposizione (fase pre-impianto, trimestre di gravidanza, allattamento), del dosaggio prescritto e della durata del trattamento.

Per le richieste provenienti da cittadini, la consulenza viene effettuata telefonicamente e prevede l'invio del referto al medico di riferimento solo se il caso necessita di particolare approfondimento e dopo autorizzazione da parte della paziente.

Nel corso del 2019 sono state fornite consulenze di tipo preventivo (66.3%) e post-esposizione (33.7%) sui possibili effetti dell'uso di 237 farmaci ed erbe medicinali in gravidanza (91.3%) e allattamento (8.7%).

Sul totale delle consulenze effettuate, il 75% è stato richiesto da pazienti o da loro familiari, mentre la restante percentuale da medici, farmacisti ed altri operatori sanitari.

I farmaci relativi alla categoria terapeutica del Sistema Nervoso Centrale sono quelli per i quali è stato richiesto il maggior numero di consulenze (35,7%), in particolare benzodiazepine (n = 17) ed antidepressivi (sertralina = 8; paroxetina = 6); seguono poi gli antimicrobici per uso sistemico (16,3%), tra i quali l'amoxicillina rappresenta il principio attivo con maggior numero di consulenze (n = 10), i farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolismo (8,2%) e quelli del sistema respiratorio (7,7%) (**Tabella 10**).

Tabella 10. Consulenze effettuate nel corso del 2019 suddivise per ATC

ATC	Categoria terapeutica	N. consulenze	Consulenze (%)
N	Sistema nervoso centrale	85	35,7
J	Antimicrobici per uso sistemico	39	16,3
A	Apparato gastrointestinale e metabolismo	19	8,2
R	Sistema respiratorio	18	7,7
M	Sistema muscoloscheletrico	9	3,6
H	Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali	7	3,1
P	Antiparassitari	6	2,6
C	Sistema cardiovascolare	5	2,0
D	Dermatologici	5	2,0
G	Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	5	2,0
S	Organi di senso	5	2,0
B	Sangue e organi emopoietici	2	1,0
L	Farmaci antineoplastici e immunomodulatori	1	0,5
n.a.	Integratori alimentari ed erbe medicinali	32	13,3
Totale		237	100

Le informazioni di *follow-up* ottenute contattando telefonicamente le pazienti alle quali è stata fornita consulenza non hanno evidenziato un aumento del rischio di difetti congeniti o altre anomalie nei neonati esposti ai farmaci valutati.

Al fine di acquisire maggiori informazioni relative ai rischi dell'assunzione di farmaci nel corso della gravidanza è stata effettuata un'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse inserite nella RNF.

In particolare, nel biennio 2018-2019 sono state inserite nella RNF 303 segnalazioni di reazioni avverse riportanti come SOC "*Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali*", di cui 5 riferibili alla Sicilia (1,7%).

Nella **Tabella 11** sotto riportata si osserva che la percentuale di segnalazioni per la citata SOC a livello nazionale risulta essere costante negli anni in esame; si osserva, invece, un lieve incremento del tasso di segnalazione in Sicilia nel 2019 rispetto al 2018 (3,2 verso 2,8).

Tabella 11. Segnalazioni nazionali e regionali con SOC “Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali” inserite nella RNF nell’anno 2019 - confronto con l’anno precedente

	Anno	
	2018	2019
Sicilia	1	4
Italia	143	160
% Italia su totale segnalazioni nazionali	0,2%	0,2%
% Sicilia su totale segnalazioni regionali	0,04%	0,1%
% Sicilia su totale nazionale	0,7%	2,5%
Tasso di segnalazione regionale x 100.000 abitanti	2,8	3,2

È stato, inoltre, effettuato un focus sulle segnalazioni dell’anno 2019 contenenti il termine “gravidanza” inserite a livello nazionale (n = 67 spontanee; **Tabella 12**; n = 33 da studio non interventistico, **Tabella 13**).

L’analisi ha riguardato i seguenti PT:

- *Esposizione a farmaco prima della gravidanza*
- *Esposizione a farmaco in utero*
- *Esposizione del feto durante la gravidanza*
- *Esposizione durante la gravidanza*
- *Esposizione materna durante la gravidanza*
- *Esposizione materna prima della gravidanza*
- *Esposizione paterna durante la gravidanza*
- *Esposizione paterna prima della gravidanza*
- *Esposizione a vaccino in gravidanza*
- *Gravidanza abortita*

Tabella 12. Segnalazioni spontanee con PT contenenti il termine “gravidanza” – anno 2019

<i>PreferredTerm*</i>	N. segnalazioni	N. gravi N (%)	N. non gravi N (%)
Esposizione materna prima della gravidanza	2	1 (50)	1 (50)
Esposizione materna durante la gravidanza [§]	63	31 (49,2)	32 (50,8)
Esposizione a vaccino in gravidanza	2	/	2 (100)
Totale	67	32 (47,8)	35 (52,2)

*I PT analizzati e individuati nella rete sono stati riportati come raggruppamenti.

§Di cui 13 aborti/morte fetale

Tabella 13. Segnalazioni da studio con PT contenenti il termine “*gravidanza*” – anno 2019

<i>PreferredTerm*</i>	N. segnalazioni	N. gravi N (%)	N. non gravi N (%)
Esposizione materna prima della gravidanza	1	/	1 (100)
Esposizione materna durante la gravidanza [§]	32	21 (65,6)	11 (34,4)
Totale	33	21 (63,6)	12 (36,4)

*I PT analizzati e individuati nella rete sono stati riportati come raggruppamenti.

§ Di cui 12 aborti/morte fetale

Il 71% delle segnalazioni sono state inserite da medici, il 24% da pazienti e il 5% da altri operatori sanitari.

L'esito delle 100 segnalazioni inserite nella RNF è stato indicato per il 2% come “*miglioramento*”, per il 7% “*non ancora guarito*”, per il 30% “*risoluzione completa*” e “*non disponibile*” per il 61%.

Inoltre, circa il 20% del totale delle ADR inserite in rete sono relative all'impiego di farmaci per l'indicazione “*sclerosi multipla*” ed il 10% per l'indicazione “*epilessia*”.

In aggiunta, è stata effettuata un'analisi relativa all'uso dei farmaci durante l'allattamento individuati con i seguenti PT:

- *Esposizione materna durante l'allattamento*
- *Intossicazione da allattamento al seno.*

Da questa analisi è emerso che al livello nazionale sono state inserite 4 segnalazioni delle quali 2 per esposizione accidentale alla specialità medicinale Protopic® (tacrolimus) impiegato per il trattamento della dermatite atopica.

Dall'analisi della RNF relativamente alle segnalazioni nazionali e regionali di sospette ADR emerge un basso numero di segnalazioni, a fronte di un impiego di farmaci comune in donne in gravidanza e in allattamento.

Appare dunque di fondamentale importanza disporre di flussi informativi che permettano di approfondire le conoscenze sull'uso dei farmaci assunti dalle donne in età fertile e in gravidanza, al fine di monitorare nel tempo il profilo di sicurezza dei farmaci sia per le madri che per il feto, nonché gli effetti a lungo termine sul nascituro.