

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 2017

Elaborazione a cura di:

Paola Cutroneo, Valentina Isgrò, 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

La segnalazione spontanea

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 2017. I tassi di segnalazione sono stati calcolati sulla base dei dati di popolazione residente aggiornata al gennaio 2017, estratti dal database ISTAT.

Sintesi dei dati siciliani:

Tabella 1. Segnalazioni provenienti dalla Regione Sicilia e nazionali nell'anno 2017, confrontate con l'anno precedente

	Anno	
	2016	2017
Sicilia	3.055	2.932
Italia	45.113	49.886
% Sicilia su totale nazionale	6,8%	5,8%
Tasso di segnalazione regionale x 100.000 abitanti	60,21	58,0

Nel 2017 in Sicilia:

- sono state registrate 2.932 segnalazioni di sospette ADR corrispondenti ad un tasso di segnalazione di 58,0 per 100.000 abitanti;
- sono pervenute schede di segnalazione da 21 strutture sanitarie;
- la percentuale di segnalazioni con ADR gravi è stata pari al 22,2% (n=652).

Confronto con i dati nazionali:

Anno 2017

- In Italia, le segnalazioni di sospette ADR inserite nel 2017 sono state in totale 49.886, corrispondenti ad un tasso di segnalazione di 82,33 per 100.000 abitanti;
- La percentuale nazionale di segnalazioni con ADR gravi è stata pari al 32,7% (n = 16.329);
- A fronte di un incremento delle segnalazioni nazionali, il contributo siciliano sul totale italiano è stato pari al 5,8% nel 2016 con un decremento dell'1% rispetto all'anno precedente.

Tassi di segnalazione regionali

Per rendere omogeneo il confronto, il numero di segnalazioni va rapportato al numero di abitanti di ciascuna regione. Per convenzione, a livello internazionale il tasso ottimale per la segnalazione spontanea viene considerato pari al valore di 30 segnalazioni ogni 100.000 abitanti. Da quanto indicato in Tabella 2, l'Italia ha superato il *“gold standard”*, ma viene evidenziata una notevole variabilità regionale del tasso di segnalazione negli ultimi anni.

Tabella 2. Tassi di segnalazione per 100.000 abitanti regionali negli anni 2015-2016

Regione	2016	2017	Tasso di segnalazione x 100.000 abitanti	
	N. schede	N. schede	2016	2017
Veneto	5.476	5.562	111,41	267,31
Toscana	6.182	6.225	165,10	166,34
Lombardia	9.207	9.176	91,99	91,58
Campania	4.884	5.596	83,48	95,84

Piemonte	3.236	3.091	73,47	70,37
FVG	1.123	1.583	91,96	129,98
E. Romagna	2.969	4.782	66,75	107,49
Sicilia	3.055	2.932	60,21	57,98
P.A. Bolzano	218	296	41,85	56,46
Calabria	620	644	31,46	32,77
Liguria	778	564	49,52	36,03
Lazio	1.881	2.154	31,94	36,52
Basilicata	138	173	24,05	30,33
Marche	432	636	27,98	41,35
Molise	109	76	34,93	24,48
Sardegna	523	517	31,54	31,27
P.A. Trento	163	208	30,28	38,62
Puglia	888	1.394	21,78	34,30
V. D'Aosta	42	79	32,99	62,26
Umbria	266	352	29,85	39,60
Abruzzo	313	326	23,60	24,66
Non indicato	2.610	3.520	n.v.	n.v.
Totale Italia	45.113	49.886	74,36	82,33

- La Sicilia ha raggiunto un tasso di segnalazione pari a 60,21/100.000 abitanti nel 2016 e pari a 57,98/100.000 abitanti nel 2017, superando ampiamente il *gold standard* definito a livello internazionale;
- Il numero di segnalazioni regionali si è lievemente ridotto nell'anno 2017 rispetto al 2016, nel quale sono state raccolte 2932 schede. Tale diminuzione è probabilmente attribuibile alla conclusione di alcuni progetti regionali di farmacovigilanza attiva. Analogamente, in rapporto al 2016, nel 2017 si osserva un calo nella regione Sicilia in termini di tasso di segnalazione;
- In rapporto alla popolazione, nel 2017 la Regione Sicilia si classifica in 9° posizione nell'ambito nazionale, descendendo lievemente nel *rank* nazionale rispetto al 2016 in cui si trovava all'8° posto;
- Il tasso nazionale ha subito un aumento dal 2016 al 2017 (74,36 vs 82,33 per 100.000 abitanti);
- Bisogna tenere presente che le variazioni nei tassi di segnalazione in Italia sono in parte legate alla attivazione di progetti regionali di farmacovigilanza attiva che hanno prodotto negli anni un numero coscienzioso di report di ADR in ambiti sanitari specifici (es. Pronto Soccorso, Medicina Interna, ecc.) o attribuibili a specifiche classi di farmaci (es. antidiabetici, biologici, ecc.).

Distribuzione delle segnalazioni siciliane

Di seguito viene descritta la distribuzione delle segnalazioni siciliane nelle diverse strutture sanitarie (Tabella 3) pervenute nel biennio 2016-2017.

Tabella 3. Distribuzione delle segnalazioni nel biennio 2016-2017 suddivise per struttura sanitaria

STRUTTURA SANITARIA	2016	2017
	N° schede	N° schede
ASP Agrigento	93	59
ASP Caltanissetta	77	117
ASP Catania	240	260
ASP Enna	538	395
ASP Messina	163	219
ASP Palermo	177	216

STRUTTURA SANITARIA	2016	2017
	N° schede	N° schede
ASP Ragusa	42	65
ASP Siracusa	282	112
ASP Trapani	270	136
Totale ASP	1.882 (61,6%)	1.579 (53,8%)
A.R.N.A.S Civico-Di Cristina - M. Ascoli – PA	81	70
A.O. Cannizzaro – CT	36	46
A.O. Garibaldi – CT	120	93
A.O. Papardo - ME	36	26
A.O. Villa Sofia-Cervello – PA	104	138
A.O.U. Policlinico “ <i>P. Giaccone</i> ”- PA	201	231
A.O.U. “Policlinico V. Emanuele” – CT	232	280
A.O.U. Policlinico “ <i>G. Martino</i> ” – ME	209	157
Associazione Oasi Maria SS-EN	2	12
Centro Neurolesi Bonino Pulejo – ME	15	3
Fondazione Istituto S. Raffaele Giglio- PA	75	42
ISMETT- PA	52	61
Totale strutture ospedaliere	1.044 (40,9%)	1.159 (39,6%)
<i>Struttura Sanitaria Non Specificata</i>	44	194
Totale Complessivo	2.549 (100%)	2.932 (100%)

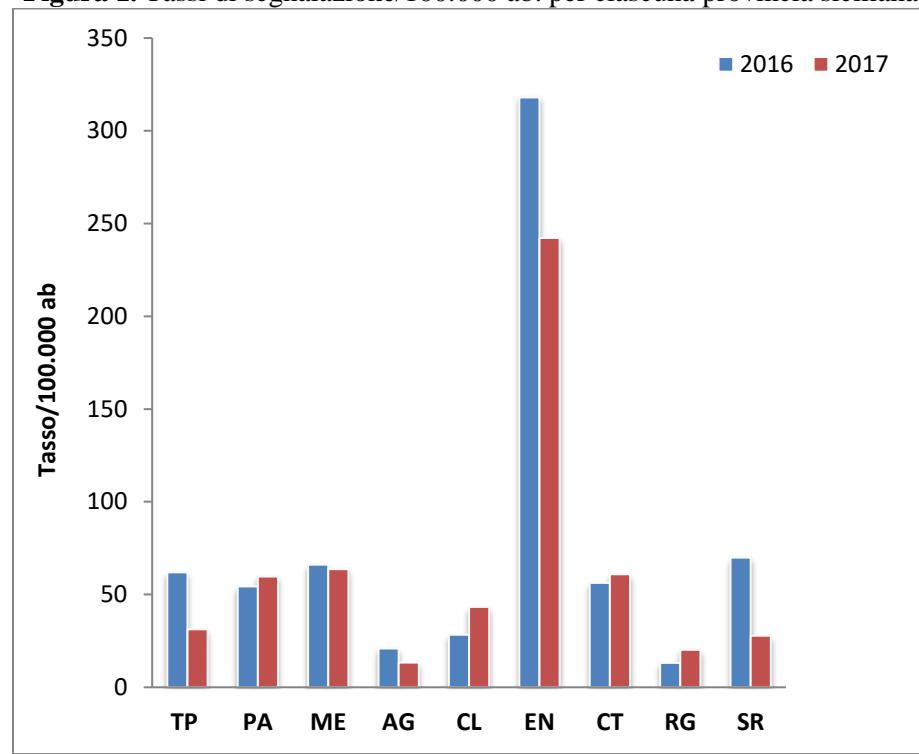
Sintesi dei dati

- Nell’anno 2016 il maggior numero di segnalazioni regionali è stato inviato dall’ASP di Enna (n=538), seguita dall’ASP di Siracusa (n=282) e dall’ASP di Trapani (n=270);
- Nel 2017 il maggior numero di segnalazioni regionali è stato inviato dall’ASP di Enna (n=395), seguita dall’A.O.U. “*Policlinico – V. Emanuele*” di Catania (n=280) e dall’ASP di Catania (n=260);
- Nel 2017 le strutture sanitarie che hanno mostrato un incremento di segnalazioni rispetto al 2016 sono state: ASP di Caltanissetta (n=117), ASP di Catania (n=260), ASP di Messina (n=219), ASP Palermo (n=216), ASP di Ragusa (n=65), A.O. Cannizzaro (n=46), A.O. Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello (n=138), A.O.U. Policlinico “*P. Giaccone*” (n=231), A.O.U. Policlinico “*V. Emanuele*” (n=280), Associazione Oasi Maria SS (n=12), e ISMETT (n=61);
- Nel biennio 2016-2017 si osserva un maggiore contributo delle segnalazioni territoriali con percentuali corrispondenti al 61,6% del totale nel 2016 e 53,8% nel 2017;
- Nel 2016 dall’ASP di Siracusa e Trapani ed in ambito ospedaliero dai 3 policlinici siciliani. Nel 2017 il maggior numero di segnalazioni perviene dall’ASP di Enna seguita dall’ASP di Catania e Messina, ed in ambito ospedaliero dai 3 policlinici siciliani.

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 tasso di segnalazione più elevato sono risultate nel 2016 Enna, Siracusa e Messina e nel 2017 Enna, Messina e Catania. Le province che hanno mostrato un *trend* in crescita dal 2016 al 2017 sono state Palermo, Caltanissetta, Catania e Ragusa.

Figura 1. Tassi di segnalazione/100.000 ab. per ciascuna provincia siciliana

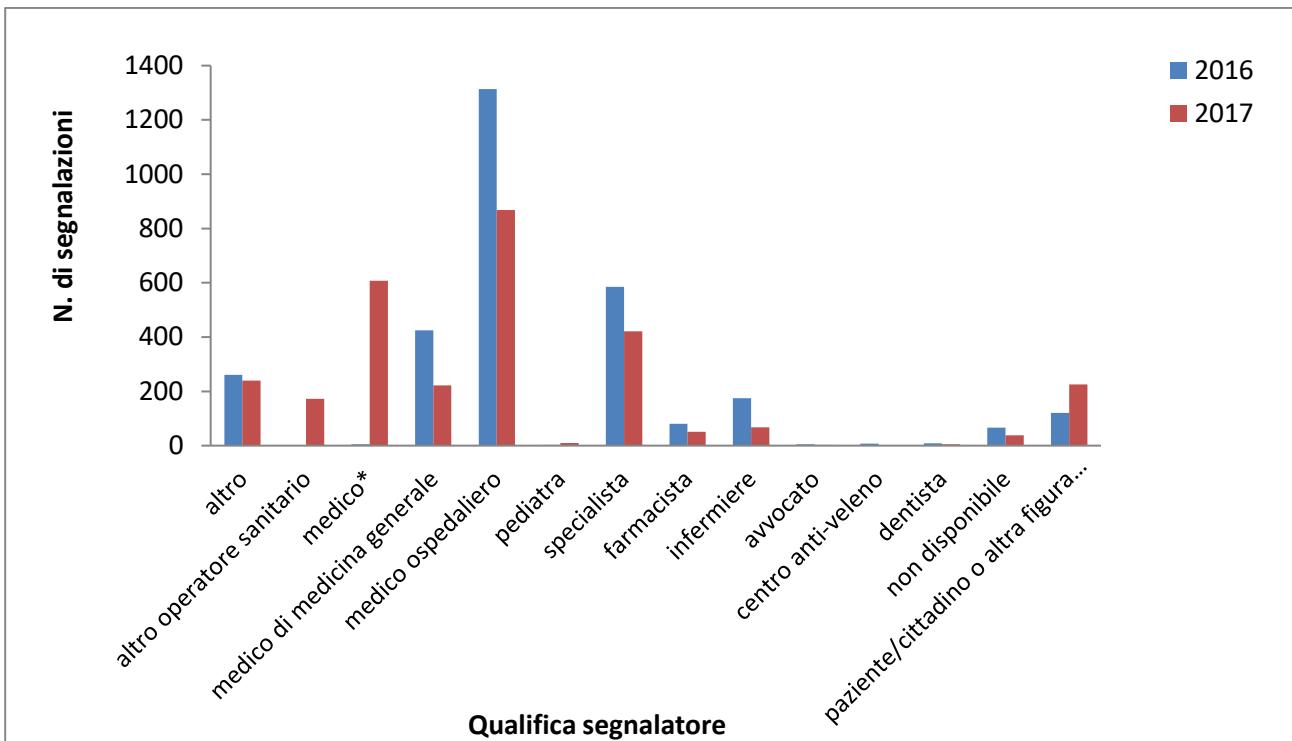


Fonte delle segnalazioni

In riferimento alle modifiche del nuovo sistema europeo Eudravigilance, l’Agenzia del farmaco ha recentemente apportato (novembre 2017) delle modifiche importanti alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) per renderla compatibile ai requisiti europei. In particolare, una delle modifiche ha riguardato la specifica riguardante la professione del segnalatore, limitando ad oggi la possibilità di distinzione ad esempio tra medico di medicina generale, medico ospedaliero, ecc. ed uniformando tale informazione ad una voce univoca “medico”.

Riportiamo qui di seguito in Figura 2 il confronto fra i segnalatori relativo al biennio 2016-2017, la cui interpretazione dovrà prendere in considerazione le informazioni “poco uniformi” di alcune voci, derivanti dalle suddette modifiche apportate.

Figura 2. Distribuzione delle segnalazioni siciliane per “fonte”, relativamente al biennio 2016-2017



*medico: voce “univoca” inserita dall’AIFA a partire dal 22/11/2017

Sintesi dei dati

- Nel biennio 2016-2017 la maggior parte delle segnalazioni proviene da medici ospedalieri (n= 2.181; 36,4%), afferenti sia alle ASP che alle aziende ospedaliere oppure IRCCS e policlinici universitari, seguiti dai medici specialisti (n=1.006; 16,8%) e dai Medici di Medicina Generale (MMG) (n=647; 10,8%); N 612 (10,2%) sono i casi identificati come voce univoca “medico”, in linea con le nuove modifiche alla piattaforma.
- Il contributo alla segnalazione, sia per la categoria infermiere che farmacista diminuisce nel 2017 rispetto all’anno precedente: 51 segnalazioni vs 80 del 2016 per i farmacisti, 68 segnalazioni vs 175 nel 2016 per gli infermieri.

La piattaforma “Vigifarmaco”: segnalazione via web

VigiFarmaco è un'applicazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, che permette all'operatore sanitario o al cittadino di compilare e inviare via *web* una segnalazione di sospetta ADR. L'indirizzo dell'applicazione è www.vigifarmaco.it. La piattaforma è stata realizzata sulla base delle disposizioni legislative europee in tema di farmacovigilanza (Direttiva 2010/84/UE), che richiedono agli Stati membri di garantire la possibilità di trasmettere le schede di segnalazione di sospette ADR attraverso i portali *web* nazionali dei medicinali. L'AIFA si è quindi dotata della piattaforma Vigifarmaco in modo da facilitare la segnalazione di ADR via *web*. VigiFarmaco è ufficialmente la piattaforma che consente la segnalazione via *web* in Italia (Comunicato AIFA n. 519 del 7 novembre 2016).

Gli operatori sanitari e i cittadini possono accedere al sistema sia come utenti anonimi che come utenti registrati. I Responsabili locali di FV validano e codificano all'interno dell'applicativo Vigifarmaco la segnalazione, per confermare l'inserimento direttamente alla RNF. Nel sistema possono anche essere archiviate le segnalazioni compilate su carta e già inserite in RNF. I risultati sono stati finora soddisfacenti.

Il totale delle segnalazioni registrate via *web* su vigifarmaco è stato per l'anno 2017 1.148 (39,1% del totale), equamente distribuite tra farmaci (N 575) e vaccini (N 572); in un caso la segnalazione riguardava una sospetta reazione avversa imputata sia ad un farmaco che a vaccino.

Come indicato in Tabella 4, le strutture sanitarie siciliane con il maggior numero di segnalazioni inviate via *web* sono state: l'ASP di Enna (n=377), l'ASP di Siracusa (n=120), l'A.O.U. "Policlinico – V. Emanuele" di Catania (n=100), l'ASP di Palermo (n=95) e l'ASP di Messina (n=91).

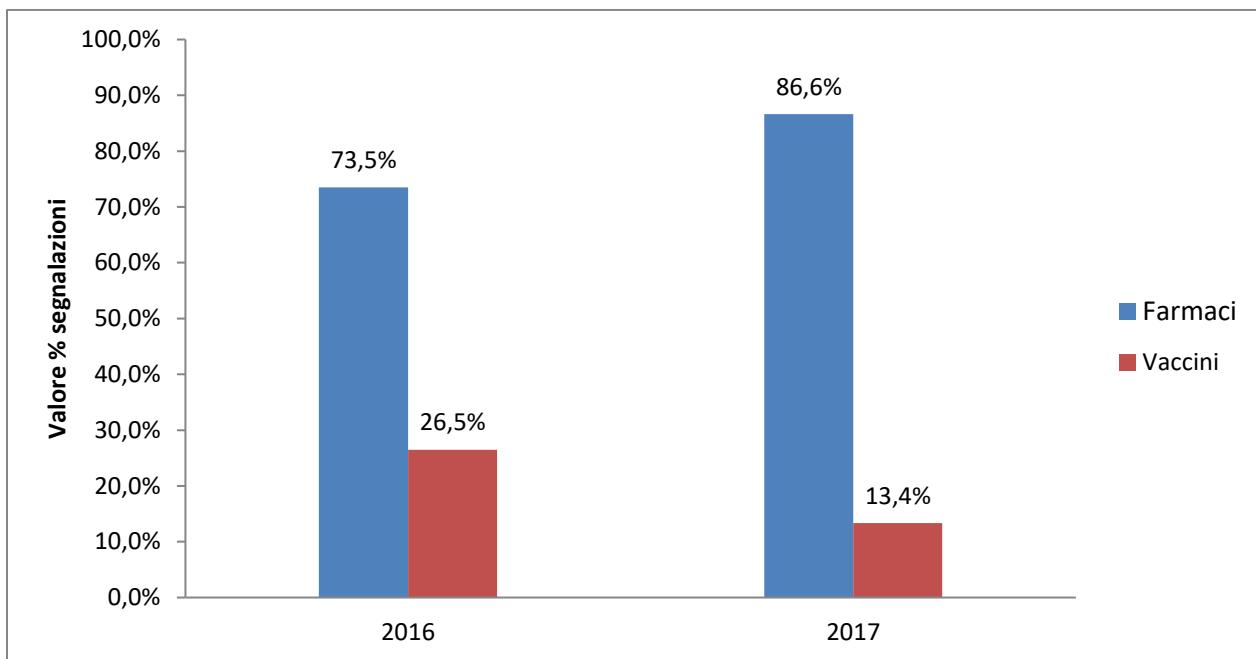
Tabella 4. Elenco segnalazioni presenti nella piattaforma Vigifarmaco per struttura sanitaria (anno 2017).

Struttura sanitaria fonte primaria	Numero casi
A.R.N.A.S CIVICO-DI CRISTINA-M. ASCOLI	16
A.S.P. AGRIGENTO	15
A.S.P. CALTANISSETTA	20
A.S.P. CATANIA	32
A.S.P. ENNA	377
A.S.P. MESSINA	91
A.S.P. PALERMO	95
A.S.P. RAGUSA	47
A.S.P. TRAPANI	55
AO OSPEDALI RIUNITI VILLA SOFIA-CERVELLO	1
ASSOCIAZIONE OASI MARIA SS	12
AZIENDA OSPEDALIERA CANNIZZARO- CT	8
AZIENDA OSPEDALIERA GARIBALDI	2
AZIENDA POLICLINICO UNIV. DI CATANIA	100
AZIENDA POLICLINICO UNIVERSITA' MESSINA	26
ASP SIRACUSA	120
AZIENDA UNIVERSITARIA POLICLINICO - PA	16
CENTRO NEUROLESI BONINO PULEJO	1
FONDAZIONE ISTITUTO S. RAFFAELE - GIGLIO	42
ISMETT	61
AZIENDA OSPEDALIERA PAPARDO	11

Reporting farmaci e vaccini

In Figura 3 è descritto il *reporting* relativo ai vaccini *vs* altri farmaci. Il numero di segnalazioni di ADR causate da farmaci ha rappresentato nel 2016 il 73,5% del totale delle schede ricevute e nel 2017 l'86,6%. Nel 2017 si osserva una diminuzione delle segnalazioni da vaccini (13,4%) rispetto al 2016 (26,5%).

Figura 3. Confronto delle segnalazioni da vaccini e da altri farmaci nel 2016 e nel 2017



Riepilogo delle segnalazioni siciliane nell'anno 2017

Come detto in precedenza, le segnalazioni spontanee di sospette ADR della Regione Sicilia, pervenute all'AIFA nell'anno 2017, sono state in totale 2.932).

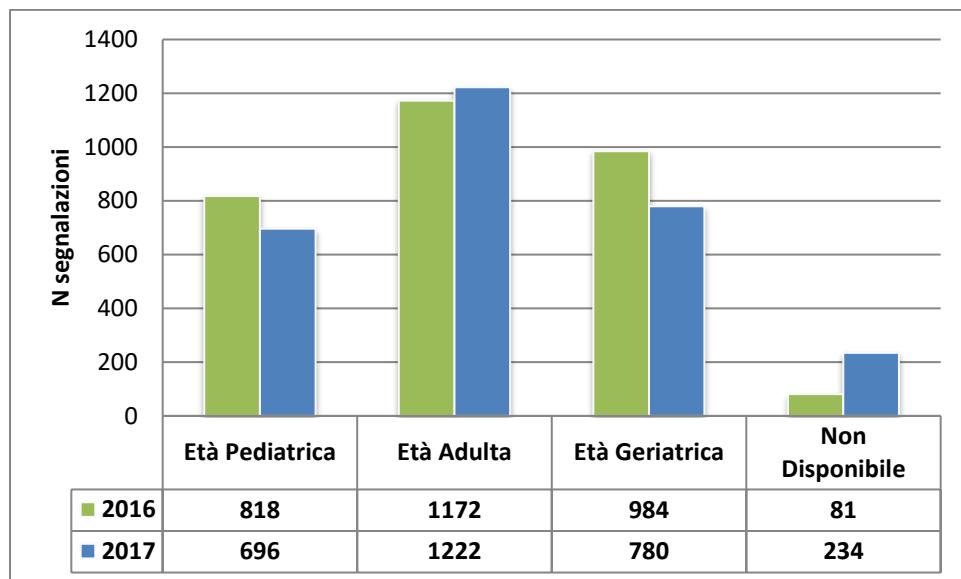
Caratteristiche dei pazienti

Prendendo in considerazione le 2.932 schede di segnalazione pervenute complessivamente nel 2017 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 53,2% (n=1.559 casi); nell'1,7% dei casi il sesso del paziente non è stato specificato nelle schede.
- Relativamente all'età, nel biennio 2016-2017 le segnalazioni hanno riguardato pazienti pediatrici (età 0-18 anni) nel 25,3% dei casi (n=1.514), adulti nel 40,0% delle schede (n=2.394) e anziani (età ≥ 65 anni) nel 29,4% (n=1.764). In 315 schede l'età non è stata descritta (Figura 3).
- Nel 2017 nei pazienti pediatrici sono state registrate 5 schede riguardanti neonati (da 0 a 1 mese), 500 relative ad infanti (da 1 mese a meno di 2 anni), 121 a bambini (da 2 a 11 anni) e 70 ad

adolescenti (da 12 a 17 anni). Il numero di segnalazioni dal 2016 al 2017 è aumentato per l'età adulta; si è invece ridotto il *reporting* per i soggetti anziani e per l'età pediatrica.

Figura 3. Segnalazioni per fasce d'età: confronto 2016-2017



I farmaci maggiormente imputati come causa di ADR

Di seguito viene indicato il numero di segnalazioni suddivise per tipologia dei farmaci indicati come sospetti nelle segnalazioni e classificati secondo l'ATC di primo livello (Figura 4).

le classi di farmaci più frequentemente implicate nelle reazioni avverse sono state quelle appartenenti al gruppo dei farmaci antineoplastici ed immunomodulatori (ATC L) (n=1.131; 38,6%), farmaci anti-infettivi ad uso sistematico (ATC J) (n=771; 26,3%), farmaci che agiscono sul sistema cardiovascolare (ATC C) (n=200; 6,8%), farmaci del sangue e dell'emopoiesi (ATC B) (n=181; 6,2%) e farmaci del Sistema Nervoso (ATC N) (n=181; 6,2%).

Analizzando le schede secondo l'ATC secondo livello (Figura 5), si evince che nell'anno 2017 il numero maggiore di segnalazioni riguarda la classe dei vaccini batterici e/o virali (J07) (n=663; 22,6%), seguito dal gruppo terapeutico dei farmaci immunosoppressori (L04) (n=579; 19,7%). Altre categorie terapeutiche con numero più elevato di segnalazioni sono rappresentate da antineoplastici (ATC L01) (n=346; 11,8%), antitrombotici (B01) (n=133; 4,5%) e farmaci agenti sui lipidi (C10) (n=115; 3,9%).

Figura 4. Distribuzione delle segnalazioni da farmaci e vaccini nell'anno 2017 classificati per ATC 1° livello

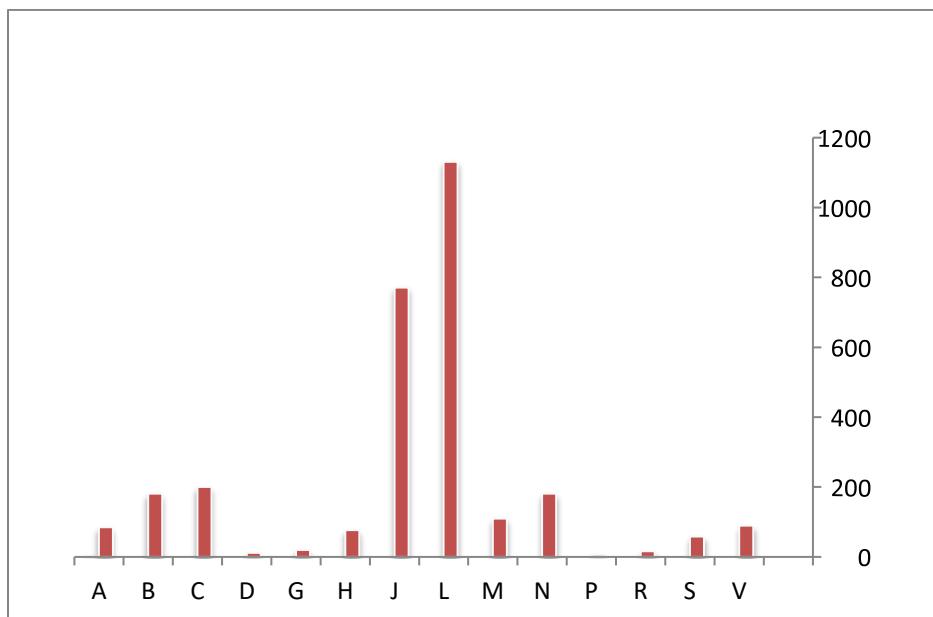
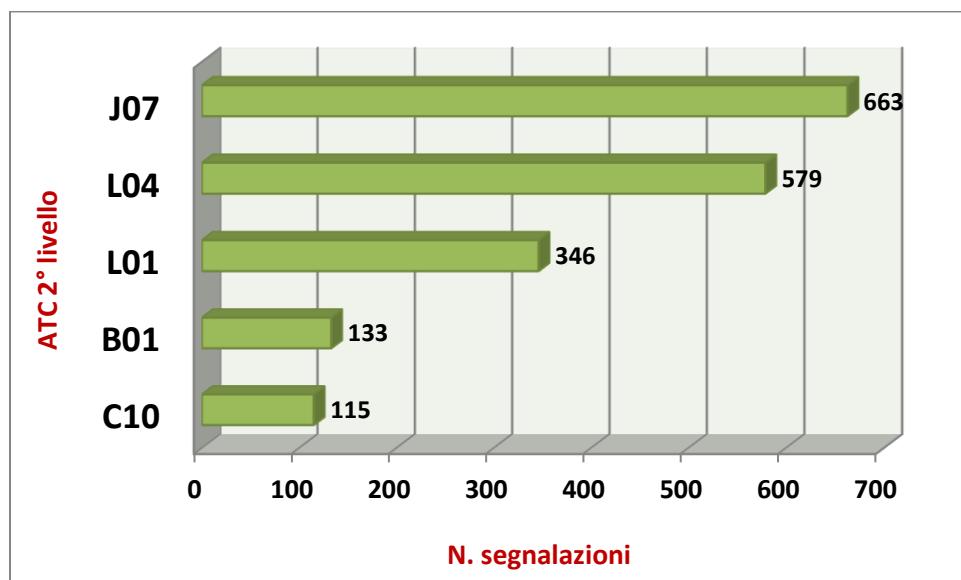


Figura 5. Prime cinque classi farmacologiche (ATC 2° livello) per numero complessivo di segnalazioni nell'anno 2017.



Legenda:

- J07: vaccini batterici e/o virali
- L04: immunosoppressori
- L01: farmaci antineoplastici
- B01: antitrombotici
- C10: farmaci agenti sui lipidi

Di seguito vengono indicati i principi attivi maggiormente imputati nelle segnalazioni nell'anno 2017. Poiché in ogni scheda di segnalazione possono essere imputati uno o più farmaci, sul totale delle segnalazioni (n=2.932), sono stati indicati come sospetti 407 principi attivi differenti.

In Tabella 5 vengono riportati i farmaci più frequentemente implicati nelle reazioni avverse, il numero di report totali e quelli relativi ad ADR gravi per l'anno 2017. I principi attivi più segnalati sono stati:

- Vaccino contro il meningococco B (n=244);
- Vaccino esavalente (difterite/epatite B ricombinante/Haemophilus Influenzae B coniugato e adiuvato/pertosse acellulare/poliomelite inattivato/tetano) (n=196);
- Vaccino pneumococcico (n=188);
- adalimumab (n=117);
- etanercept (n=105);
- infliximab (n=102);
- atorvastatina (n=92).

Calcolando la percentuale di segnalazioni di ADR gravi sul totale per ciascun principio attivo (tabella 5), si evidenzia, sempre nell'anno 2017, una maggiore associazione a reazione avverse gravi da parte dei farmaci quali:

- acido zoledronico con il 100,0% di *reports* con reazioni gravi (21 su 21 schede totali);
- nivolumab con il 68,1% di casi gravi (15 su 22 schede totali);
- regorafenib con il 66,6% di casi gravi (14 sul totale di 21 segnalazioni);
- ciclosporina con il 63,6% di *reports* con reazioni gravi (21 sul totale di 33 *reports*);
- paclitaxel con il 55,5% di casi gravi (15 su 27 totali).

Tabella 5. I 40 principi attivi maggiormente segnalati nelle schede di ADR per l'anno 2017

ANNO 2017			
PRINCIPIO ATTIVO	TOT	N. Schede con ADR GRAVI	% GRAVI/TOT
Vaccino contro il memingococco B	244	14	5,7
Vaccino esavalente	196	13	6,6
Vaccino pneumococcico	188	13	6,9
Adalimumab	117	15	12,8
Etanercept	105	14	13,3
Infliximab	102	16	15,7
Atorvastatina	92	11	11,9
Dabigatran etexilato	56	10	17,8
Teriparatide	56	7	12,5
Vaccino trivalente MPR	50	9	18,0
Iomeprolo	49	1	2,0
Simvastatina	49	5	10,2
Vaccino (Difterite-pertosse-poliomielite-tetano)	42	3	7,1
Vaccino (morbillo,parotite,rosolia e varicella,vivo attenuato)	41	9	21,9
Ustekinumab	34	3	8,8
Ciclosporina	33	21	63,6
Clopidogrel	33	2	6,0
Secukinumab	33	6	18,1
Golimumab	32	6	18,7
Rivaroxaban	32	4	12,5
Filgrastim	30	15	50,0
Metformina	30	9	30,0
Interferone beta-1a	29	2	6,9
Vaccino meningococcico (A,C,W-135,Y)	28	1	3,6
Paclitaxel	27	15	55,5
Quetiapina	26	1	3,8
Ranibizumab	26	8	30,7
Rosuvastatina	25	4	16,0
Allopurinolo	22	6	27,2
Certolizumab	22	2	9,0
Nintedanib	22	0	0,0
Nivolumab	22	15	68,1
Aripiprazolo	21	3	14,3
Desametasone	21	4	19,0
Ibrutinib	21	5	23,8
Regorafenib	21	14	66,6
Risperidone	21	3	14,3
Acido zoledronico	21	21	100,0
Aflibercept	20	8	40,0
Metotrexato	23	8	1,8

Cosa è stato segnalato

Poiché ogni caso descritto in ciascuna segnalazione può contenere svariati sintomi, le ADR totali presenti nelle 2.932 schede di segnalazione dell'anno sono state superiori al numero di segnalazioni e più precisamente 5.828 (in media: 2 eventi avversi per scheda).

Le sospette ADR riportate nelle segnalazioni vengono classificate secondo il sistema 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 (*Preferred Term*);
- l'organo o sistema colpito da ciascuna ADR è chiamato SOC (*System Organ Class*).

Analizzando le segnalazioni del biennio per SOC (Tabella 6), si rileva un maggior numero di casi riguardanti reazioni avverse generali e relative alla sede di somministrazione del medicinale (45,5% del totale delle segnalazioni), seguite da quelle di tipo cutaneo (19,4%), da patologie gastrointestinali (17,7%), e da quelle del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo (12,7%).

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono state piressia (n=437), farmaco inefficace (n=409), diarrea (n=151), mialgia (n=145), rossore (n=133), eritema (n=129), (Tabella 7).

Tabella 6. Distribuzione delle segnalazioni di ADRs per SOC, secondo la classificazione MedDRA nell'anno 2017

Organ/apparati colpiti dalle ADR	Numero casi
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	1.334
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	570
Patologie gastrointestinali	521
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	373
Patologie del sistema nervoso	359
Patologie vascolari	237
Disturbi psichiatrici	201
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	181
Patologie del sistema emolinfopoietico	141
Esami diagnostici	134
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	104
Infezioni ed infestazioni	103
Patologie epatobiliari	77
Patologie cardiache	76
Patologie dell'occhio	67
Patologie dell'orecchio e del labirinto	47
Patologie renali e urinarie	47
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	28

Disturbi del sistema immunitario	24
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	22
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	19
Problemi di prodotto	15
Patologie endocrine	14
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	13
Circostanze sociali	2
Procedure mediche e chirurgiche	2

Tabella 7. Elenco delle reazioni avverse maggiormente segnalate con numero di casi ≥ 100 , nell'anno 2017.

Reazioni avverse *	N. schede
Piressia	437
Farmaco inefficace	409
Diarrea	151
Mialgia	145
Rossore	133
Eritema	129
Vomito	120
Nausea	119
Orticaria	110
Eruzione cutanea	109
Irritabilità	105
Sonnolenza	104

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

Le reazioni avverse gravi

Le segnalazioni di sospette ADR gravi ricevute dalla Regione Sicilia nell'anno 2017 sono state in totale 652, pari al 22,2% delle 2.932 totali.

Sulla base dei criteri di gravità riportati nelle schede, 233 casi riguardano ADR che hanno causato episodi di ricovero o di prolungamento della degenza ospedaliera dei pazienti, 35 schede erano relative ad invalidità grave o permanente, 32 sono relativi a pazienti in pericolo di vita, 14 casi riportavano il decesso del paziente. Inoltre, 338 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).

Le principali ADR gravi presenti nelle schede sono state: farmaco inefficace (22,8%), piressia/iperpiressia (8,1%), neutropenia (5,5%), astenia (5,3%), diarrea (5,3%), osteonecrosi della mandibola/mascella (5,2%) (Tabella 8).

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

Reazioni Avverse Gravi *	N. schede
Farmaco inefficace	149
Piressia/iperpiressia	53
Neutropenia	36
Astenia	35
Diarrea	35
Osteonecrosi della mandibola/mascella	34
Trombocitopenia	32
Vomito	29
Dispnea	28
Eruzione cutanea	20
Prurito	20

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

Di seguito vengono riportati i farmaci associati al maggior numero di segnalazioni di ADR gravi (Tabella 9). Il maggior numero di segnalazioni non implica necessariamente che il farmaco sia meno tollerato di altri, ma il dato deve essere interpretato alla luce dell'influenza dei progetti di farmacovigilanza attiva e del consumo dei farmaci.

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

Farmaci sospetti	N. di segnalazioni gravi
Acido zoledronico	21
Ciclosporina	21
Infliximab	16
Paclitaxel	16
Adalimumab	15
Filgrastim	15
Nivolumab	15
Etanercept	14
Regorafenib	14
Vaccino contro il meningococco di gruppo B	14
Carboplatino	13
Vaccino esavalente	13
Gemcitabina	13
Vaccino anti-pneumococco	13
Ceftriaxone	11
Acido ibandronico	10
Atorvastatina	10
Dabigatran	10
Sofosbuvir	10