R E P U B B L I C A I T A L I A N A

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

Anno 2023

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; 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

Laura Longo, Daniela C. Vitale, 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 e vaccini 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 2023 e registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).
I tassi di segnalazione sono stati calcolati sulla base dei dati di popolazione residente, estratti dal database ISTAT negli anni di riferimento.

SINTESI DEI DATI SICILIANI PER L'ANNO 2023

Di seguito, viene riportato il dato delle segnalazioni registrate a livello regionale e nazionale nel 2023.
Nel 2023 in Sicilia sono state registrate **5.463** segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci (ADR), corrispondenti ad un tasso di segnalazione di **113,9 per 100.000 abitanti** (popolazione residente al gennaio 2024: 4.794.512 abitanti) (**Tabella 1**).

Tabella 1. Segnalazioni provenienti dalla Regione Sicilia e nazionali nell'anno 2023, confrontate con gli anni precedenti 2021 e 2022.

	2022	2023
Sicilia	3.677	5.463
Italia	64.706	47.978
% Sicilia su totale nazionale	5,7%	11,4%
Tasso di segnalazione regionale x 100.000 abitanti	76,6	113,9
Tasso di segnalazione nazionale x 100.000 abitanti	109,9	81,3

Nell'anno 2023 il numero di segnalazioni della Regione Sicilia rispetto all'anno precedente ha avuto un incremento del 48,6%, a fronte di un decremento nazionale delle segnalazioni. Le segnalazioni siciliane, pari a 5.463, hanno contribuito complessivamente all'11,4% del totale nazionale. Nel 2023 la maggior parte delle segnalazioni (n=4.838; 88,6%) era di tipo spontaneo, mentre nell'11,2% dei casi (n=611) risultava proveniente da studio (progetti di farmacovigilanza attiva, registri, usi individuali).

Tassi di segnalazione regionali e nazionale

Per rendere omogeneo il confronto a livello regionale e nazionale, si è reso necessario correlare il numero di segnalazioni al numero di abitanti di ciascuna regione, calcolando i tassi di segnalazione per 100.000 abitanti (**Tabella 2**). Nel 2023, le segnalazioni di sospette ADR inserite in Italia sono state in totale 47.978, corrispondenti ad un tasso di segnalazione di 81,3 per 100.000 abitanti, mostrando un decremento rispetto al 2022 (109,9 schede per 100.000 abitanti). La Regione Sicilia ha invece mostrato nel 2023 un tasso di segnalazione superiore rispetto a quello registrato nell'anno precedente (113,9 vs 76,6 per 100.000 abitanti) e anche al tasso nazionale del 2023.

Tabella 2. Tassi di segnalazione regionali e nazionale per 100.000 abitanti negli anni 2022-2023

Regione	2022	2023	Tasso di segnalazione x 100.000 abitanti	
	N. schede	N. schede	2022 (Pop Totale*)	2023 (Pop Totale**)
Abruzzo	443	208	34,9 (1.269.860)	16,4 (1.269.963)
Basilicata	123	60	22,9 (536.659)	11,2 (533.636)
Calabria	692	450	37,6 (1.841.300)	24,5 (1.838.150)
Campania	7311	10360	130,7 (5.592.175)	185,3 (5.590.076)
E. Romagna	5860	2917	132,4 (4.426.929)	65,5 (4.455.188)
FVG	3290	985	276,0 (1.192.191)	82,4 (1.195.792)
Lazio	2614	1698	45,8 (5.707.112)	29,7 (5.720.272)
Liguria	656	352	43,7 (1.502.624)	23,3 (1.508.847)
Lombardia	9254	6908	93,0 (9.950.742)	68,9 (10.020.528)
Marche	976	426	65,9 (1.480.839)	28,7 (1.484.427)
Molise	154	243	53,1 (289.840)	84,0 (289.413)
P.A. Bolzano	386	179	72,4 (533.267)	33,3 (536.933)
P.A. Trento	542	190	100,0 (542.050)	34,9 (545.183)
Piemonte	6416	1387	151,3 (4.240.736)	32,6 (4.252.581)
Puglia	3783	2008	97,0 (3.900.852)	51,6 (3.890.250)
Sardegna	914	565	58,0 (1.575.028)	36,0 (1.569.832)

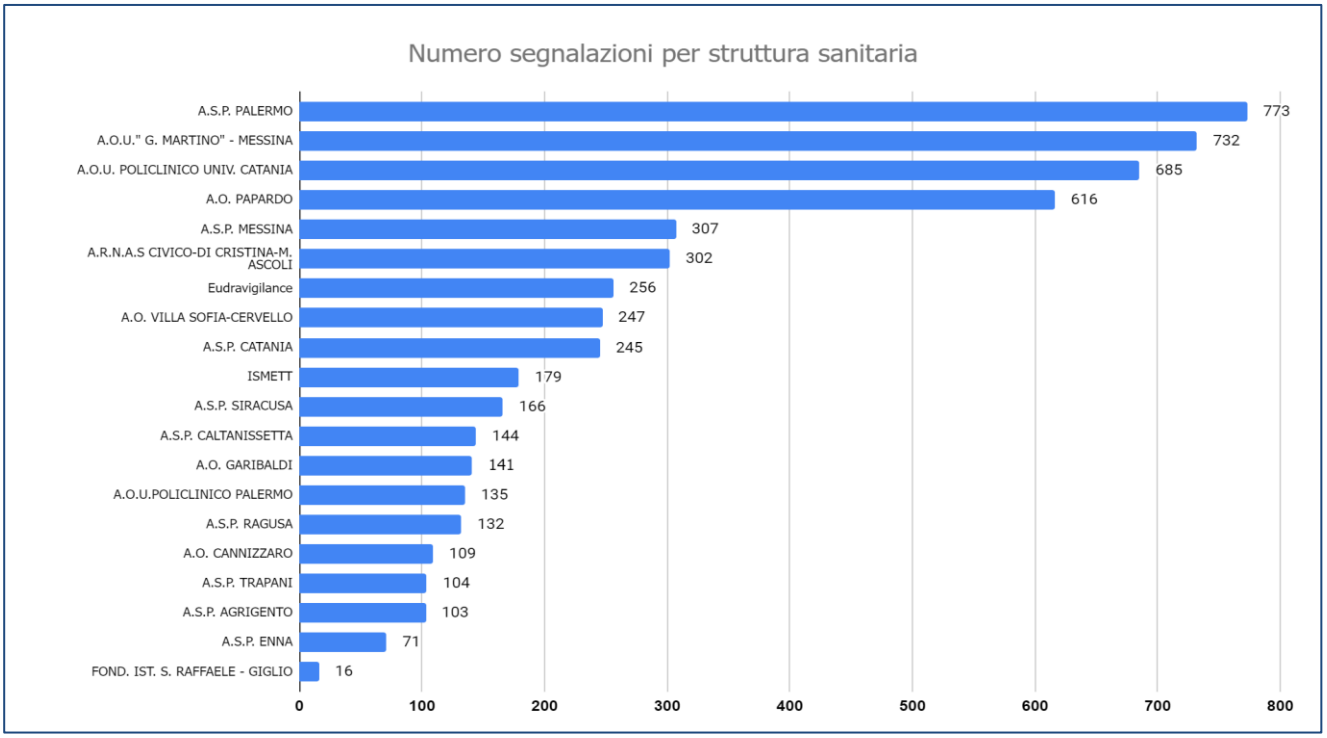
Sicilia	**3677**	**5463**	**76,6 (4.802.016)**	**113,9 (4.794.512)**
Toscana	7128	5980	195,2 (3.651.152)	163,2 (3.664.798)
Umbria	721	302	84,4 (854.137)	35,3 (854.378)
V. D'Aosta	54	25	43,9 (122.955)	20,3 (123.018)
Veneto	6204	4654	128,2 (4.838.253)	95,9 (4.851.972)
Non indicato	3508	2608	n.v.	n.v.
Totale Italia	**64.706**	**47.978**	**109,9 (58.850.717)**	**81,3 (58.989.749)**

(*) Fonte: DATI ISTAT della popolazione residente al 1 gennaio 2023 (http://dati.istat.it)
(**) Fonte: DATI ISTAT della popolazione residente al 1 gennaio 2024 (http://dati.istat.it)

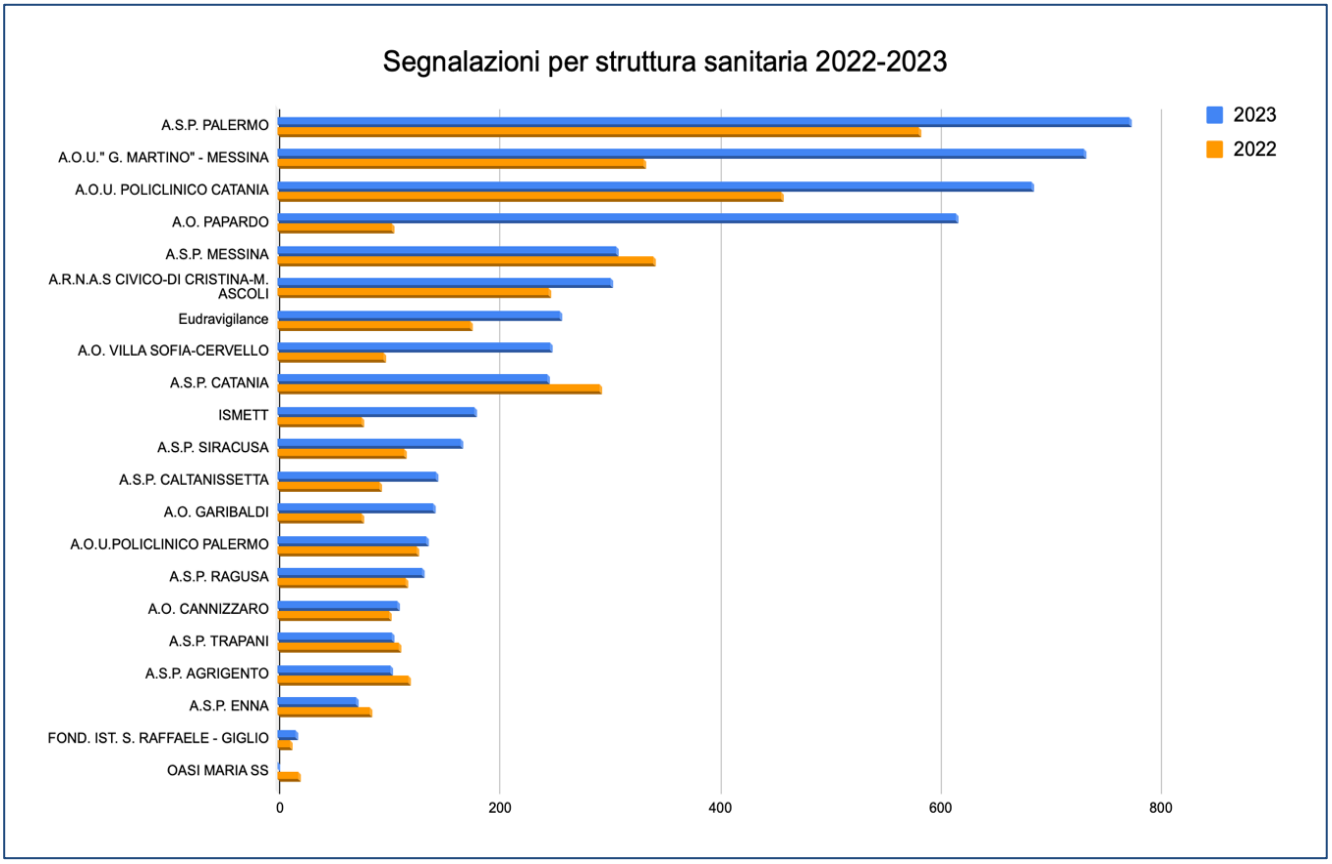
DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI SICILIANE

Di seguito viene riportata la distribuzione delle segnalazioni siciliane nelle diverse strutture sanitarie (**Figura 1**) nell'anno 2023.

Figura 1. Distribuzione delle segnalazioni siciliane per struttura sanitaria nell'anno 2023 (tot=**5463**)



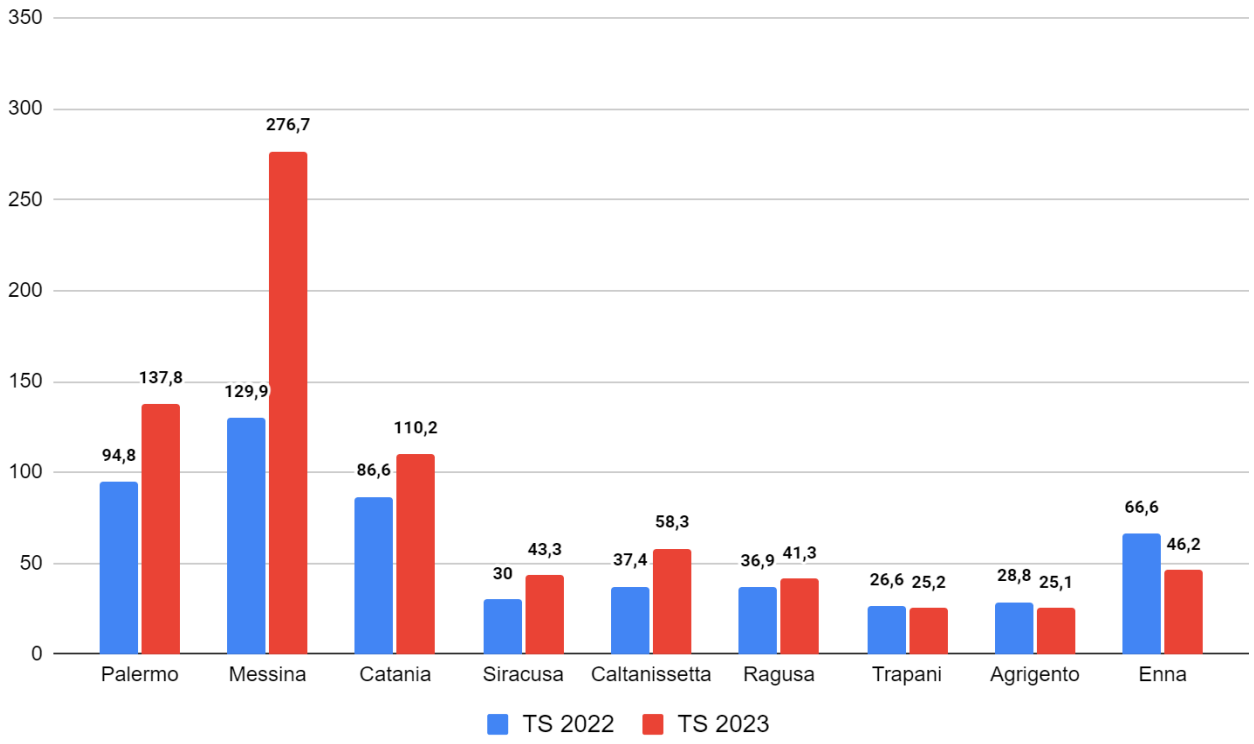
Nel 2023, sono pervenute schede di segnalazione da 19 delle 21 strutture sanitarie pubbliche regionali, oltre che direttamente dalle aziende farmaceutiche tramite Eudravigilance. Il maggior numero di segnalazioni regionali è stato inviato dall'ASP di Palermo (n=773), seguito dall'A.O.U. "G. Martino" di Messina (n=732) e dall'A.O.U. Policlinico "G. Rodolico - San Marco" di Catania (n=685). In generale è stato osservato un aumento del numero di segnalazioni per la gran parte delle strutture sanitarie siciliane nel 2023 rispetto al 2022.



SUDDIVISIONE PER PROVINCIA

Considerando i tassi di segnalazione per 100.000 abitanti per ciascuna provincia siciliana (**Figura 2**) e aggregando le strutture sanitarie per città di appartenenza, si evince che le province con il tasso di segnalazione più elevato nel 2023 sono risultate Messina, Palermo e Catania. In tutte le province è stato osservato un incremento delle segnalazioni nel 2023 rispetto all'anno precedente, eccetto le province di Agrigento, Enna e Trapani.

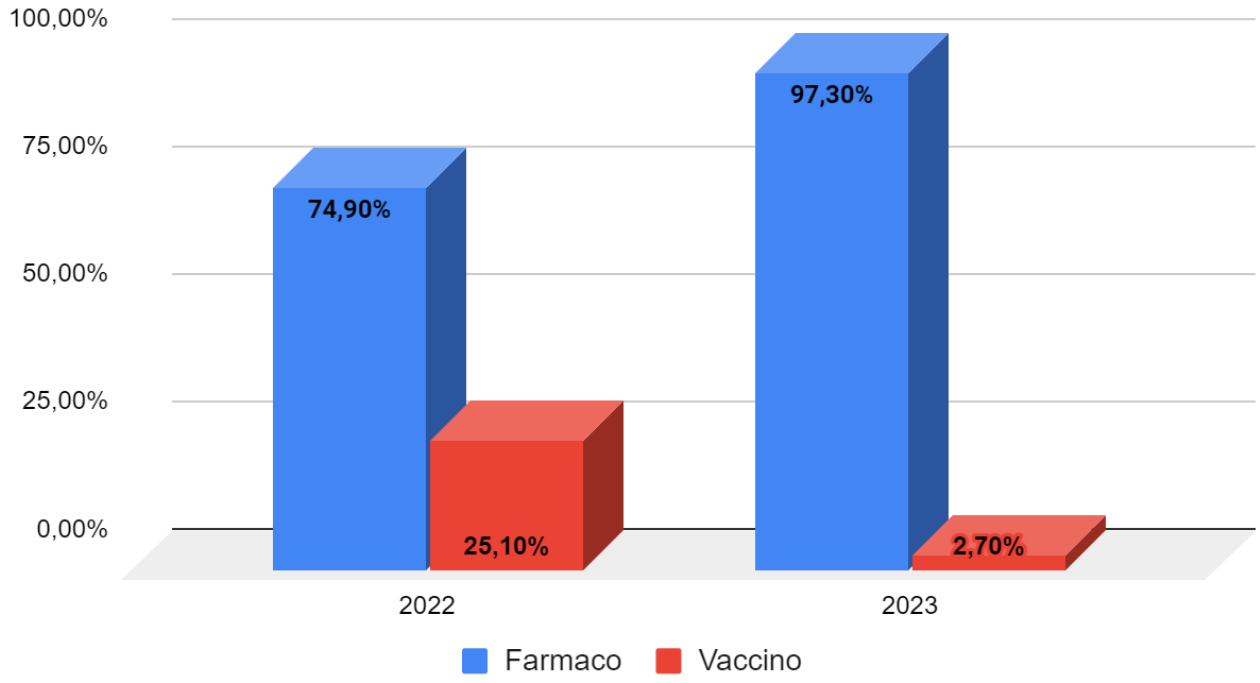
Figura 2. Tassi di segnalazione (TS)/100.000 ab. per ciascuna provincia siciliana (anni 2022-2023)



REPORTING DI FARMACI E VACCINI

In **Figura 3** è descritto il reporting relativo a farmaci e vaccini in Regione Sicilia nel biennio 2022-2023; si osserva per entrambi gli anni una maggiore prevalenza delle segnalazioni da farmaci ed una riduzione rilevante del reporting da vaccini nel 2023 rispetto all'anno precedente.

Figura 3. Confronto percentuale delle segnalazioni da farmaci e vaccini nel biennio 2022-2023



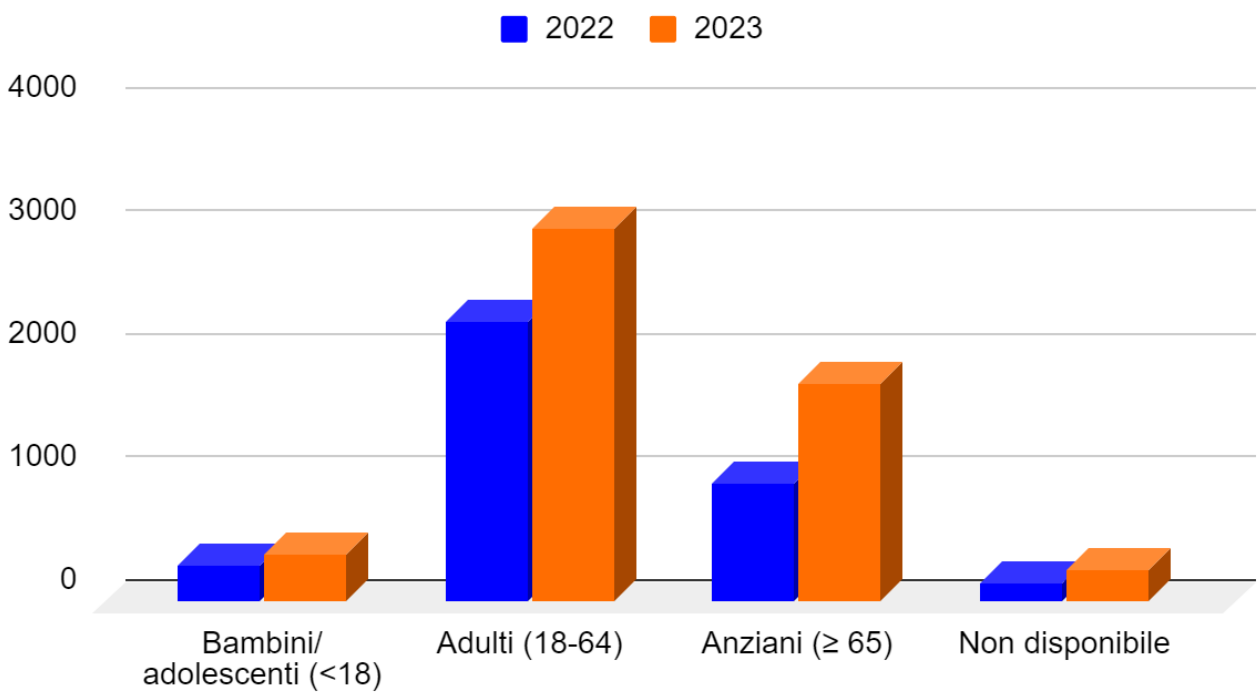
Riepilogo delle caratteristiche delle segnalazioni siciliane ricevute nell'anno 2023

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

Prendendo in considerazione le 5.463 schede di segnalazione pervenute nel 2023 nella Regione Sicilia, si evidenzia quanto segue:

- Le segnalazioni totali di ADR hanno coinvolto in misura maggiore i soggetti di sesso femminile con una percentuale pari al 56,5% (n = 3.085); nello 0,5% delle schede (n = 25) il sesso del paziente non è stato specificato.
- Le segnalazioni hanno riguardato prevalentemente pazienti adulti (n=3.038; 55,6%), seguiti da pazienti anziani (età ≥ 65 anni) (n=1.774; 32,5%) e pediatrici (età <18 anni) (n=383; 7,0%). In 268 schede l'età non è stata descritta (Figura 4). Tra le segnalazioni pediatriche sono state registrate 83 schede riguardanti neonati/infanti (0-2 anni), 155 relative a bambini (2-11 anni), 145 ad adolescenti (12-17 anni). L'età media (± DS) dei pazienti è risultata di 52 ± 20,1 anni.
- Rispetto all'anno precedente, nel 2023 c'è stato un aumento del reporting in tutte le fasce d'età.

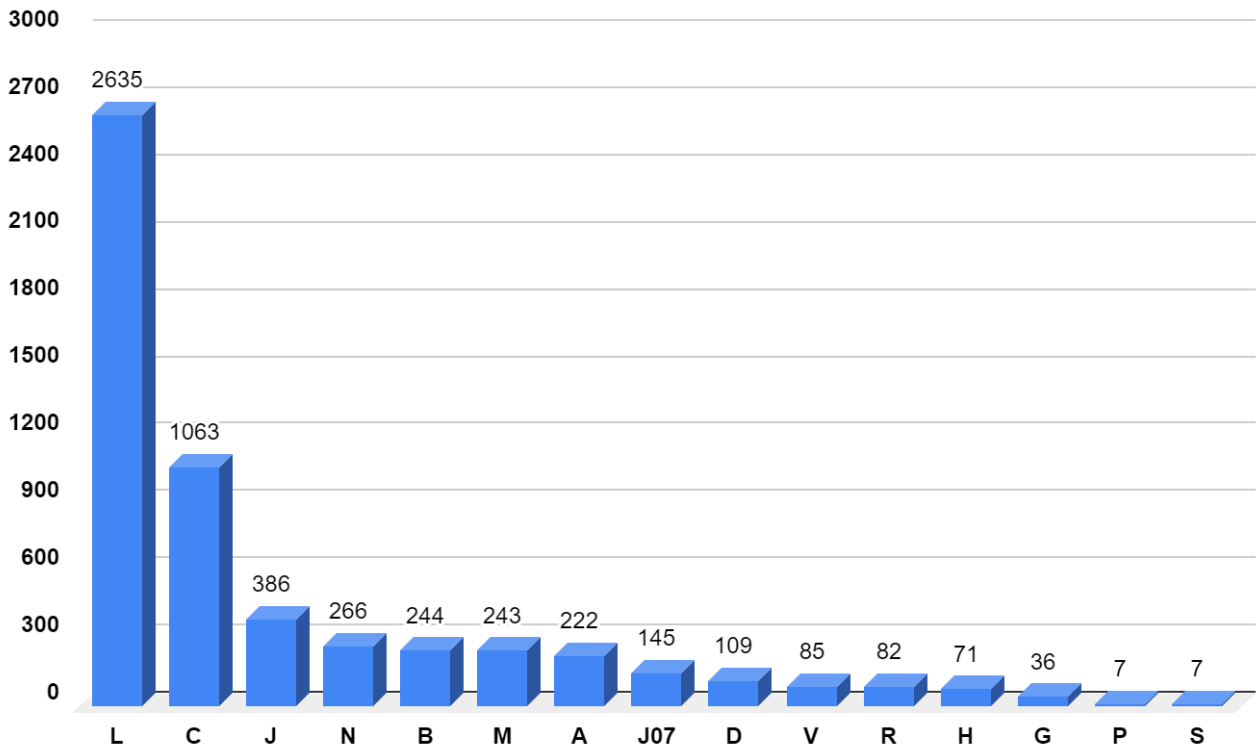
Figura 4. Segnalazioni per fasce d'età: confronto 2022-2023



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 5**).
Le categorie di farmaci più frequentemente implicate nelle reazioni avverse sono state quelle appartenenti al gruppo dei farmaci antineoplastici ed immunomodulatori (ATC L) (n=2.635 principi attivi presenti nelle schede del 2023), seguiti da farmaci che agiscono sul sistema cardiovascolare (ATC C) (n=1.063), farmaci antinfettivi ad uso sistemico (ATC J) (n=386), e farmaci per il sistema nervoso (ATC N) (n=266).

Figura 5. Distribuzione dei principi attivi segnalati nell'anno 2023 classificati per ATC 1° livello



Nota: i numeri elencati si riferiscono ai principi attivi indicati come sospetti nelle 5.463 segnalazioni regionali; ciascuna segnalazione può contenere più di un principio attivo sospetto.

In **Tabella 4** vengono riportati i principi attivi più frequentemente implicati nelle reazioni avverse, il numero di segnalazioni totali e quelle relative ad ADR gravi per l'anno 2023.
I principi attivi associati a un maggior numero di segnalazioni sono stati: adalimumab (n=380), rosuvastatina (n=360), atorvastatina (n=325), ezetimibe (n=252) ed etanercept (n=135).
Una maggiore frequenza percentuale di ADR gravi rispetto al totale delle schede per ciascun principio attivo, considerando un numero minimo di 25 schede di segnalazione, si evidenzia da parte di ifosfamide

(90,6%); pegaspargase (89,3%); vincristina (87,3%); etoposide (84,3%); citarabina (80,0%); vaccino mRNA anti COVID-19 tozinameran (Comirnaty) (73,3%); azacitidina (65,6%); ciclofosfamide (62,5%); daunorubicina (60,7%) e ceftriaxone (57,1%).

Tabella 4. Principi attivi maggiormente segnalati nelle schede di ADR per l'anno 2023 (≥ 25 segnalazioni)

PRINCIPIO ATTIVO	TOT	N. Schede con ADR GRAVI	% GRAVI/TOT
Adalimumab	380	18	4,7
Rosuvastatina	360	13	3,6
Atorvastatina	325	20	6,2
Ezetimibe	252	10	4,0
Etanercept	135	6	4,4
Oxaliplatino	105	17	16,2
Infliximab	103	11	10,7
Paclitaxel	102	23	22,5
Simvastatina	101	7	6,9
Metotrexato	98	37	37,8
Fluorouracile	90	9	10,0
Dupilumab	86	9	10,5
Vincristina	79	69	87,3
Metformina	78	9	11,5
Clopidogrel	67	9	13,4
Secukinumab	66	1	1,5
Nintedanib	64	1	1,6

PRINCIPIO ATTIVO	TOT	N. Schede con ADR GRAVI	% GRAVI/TOT
Pembrolizumab	64	17	26,6
Azacitidina	64	42	65,6
Amoxicillina/Acido clavulanico	63	31	49,2
Carboplatino	60	18	30,0
Citarabina	60	48	80,0
Ixekizumab	58	3	5,2
Ustekinumab	58	9	15,5
Venetoclax	58	36	62,1
Etoposide	51	43	84,3
Ciclofosfamide	48	30	62,5
Gemcitabina	43	12	27,9
Apremilast	42	0	n.v.
Ibuprofene	42	19	45,2
Ketoprofene	40	19	47,5
Certolizumab Pegol	39	3	7,7
Micofenolato mofetile	38	2	5,3
Ciclosporina	37	4	10,8
Upadacitinib	35	2	5,7
Acido Alendronico	33	4	12,1
Bevacizumab	33	10	30,3
Cisplatino	33	11	33,3
Dimetilfumarato	33	6	18,2
Ifosfamide	32	29	90,6

PRINCIPIO ATTIVO	TOT	N. Schede con ADR GRAVI	% GRAVI/TOT
Lenalidomide	31	6	19,4
Vaccino mRNA Covid-19 Tozinameran (Comirnaty)	30	22	73,3
Piperacillina/Tazobactam	29	10	34,5
Ceftriaxone	28	16	57,1
Edoxaban	28	3	10,7
Daunorubicina	28	17	60,7
Pegaspargase	28	25	89,3
Guselkumab	28	0	n.v.
Acido acetilsalicilico	27	9	33,3
Paracetamolo	27	11	40,7
Vedolizumab	27	7	25,9
Irinotecan	26	5	19,2
Brodalumab	25	0	n.v.
Panitumumab	25	2	8,0
Tolvaptan	25	0	n.v.
Diclofenac	25	8	32,0

n.v.: non valutabile

COSA È STATO SEGNALATO

Poiché ogni caso descritto in ciascuna segnalazione può contenere svariati sintomi, le ADR totali presenti nelle 5.643 schede di segnalazione dell'anno 2023 sono state 11.517 (in media 2 reazioni avverse per scheda).

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

- il termine più specifico è definito LLT (*Lowest Level Term*) ed è quello che rappresenta 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 2023 per organo/sistema (SOC) (**Tabella 5**), si rileva un maggior numero di casi riguardanti reazioni avverse generali e relative alla sede di somministrazione del medicinale (n=1.459; 16,2% del totale), seguite dalle patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (n=1.377; 15,3%) e da quelle del sistema muscoloscheletrico e del sistema connettivo (n=1.286; 14,3%).

Tabella 5. Distribuzione delle segnalazioni di ADR per SOC, secondo la classificazione MedDRA nel 2023

Organi/apparati colpiti dalle ADR	Numero casi*	% sul totale (n=9.014)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	1459	16,2
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	1377	15,3
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	1286	14,3
Patologie gastrointestinali	1172	13,0
Patologie del sistema nervoso	601	6,7
Esami diagnostici	528	5,9
Patologie del sistema emolinfopoietico	434	4,8
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	387	4,3
Patologie vascolari	274	3,0
Infezioni ed infestazioni	214	2,4
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	174	1,9
Disturbi psichiatrici	140	1,6
Disturbi del sistema immunitario	134	1,5

Patologie dell'occhio	133	1,5
Patologie cardiache	133	1,5
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	130	1,4
Patologie epatobiliari	124	1,4
Patologie renali e urinarie	114	1,3
Patologie dell'orecchio e del labirinto	52	0,6
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	47	0,5
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	45	0,5
Patologie endocrine	24	0,3
Problemi di prodotto	14	0,2
Procedure mediche e chirurgiche	6	0,1
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	4	0,04
Patologie congenite, familiari e genetiche	4	0,04
Circostanze sociali	4	0,04

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate (termine PT) sono state: mialgia (n=697), diarrea (n=354), prurito (n=320), nausea (n=308), orticaria (n=252) e dolore addominale (n=224) (**Tabella 6**).

Tabella 6. Elenco delle reazioni avverse maggiormente segnalate nell'anno 2023 (ADR>60).

Reazioni avverse*	**N. schede**
Mialgia	697
Diarrea	354
Prurito	320
Nausea	308
Orticaria	252
Dolore addominale	224
Vomito	216
Eritema	207
Cefalea	204
Psoriasi	200
Artralgia	194
Farmaco inefficace	187
Eruzione cutanea	169
Astenia	164
Creatinfosfochinasi ematica aumentata	164
Piressia	160
Dispnea	150
Perdita di risposta terapeutica	147
Neutropenia	143
Stanchezza	121
Spasmi muscolari	120
Anemia	115
Artrite	115

Trombocitopenia	112
Esfoliazione cutanea	106
Dolore a un arto	91
Rossore	88
Condizione aggravata	84
Dolore in sede di iniezione	83
Ipertransaminasemia	79
Angioedema	78
Leucopenia	72
Malessere	70
Dolore addominale superiore	69
Sonnolenza	65
Dolore dorsale	63
Stipsi	62
Alopecia	61
Pancitopenia	61
Dolore	60

*il numero di reazione avverse presenti nelle schede di segnalazione (n. ADR=11.517) è superiore al numero totale di segnalazioni (n.=5.463).
** Le reazioni avverse sono indicate come *Preferred Term* sulla base della classificazione MedDRA.

DESCRIZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE GRAVI

Le schede di segnalazione di sospette ADR gravi ricevute dalla Regione Sicilia nell'anno 2023 sono state in totale 1.108, pari al 20,3% delle 5.463 totali; poiché ogni scheda può contenere più di una ADR, il numero di ADR gravi è pari a 2.158. Sulla base degli esiti riportati nelle schede che contengono almeno una ADR grave, 1.080 riportano ''risoluzione completa", 403 hanno esito "non risolto", 381 riportano "miglioramento", 165 ''non disponibile'', 102 "decesso" e 27 ''risolto con postumi''.

La maggior parte dei casi di ADR gravi ha riguardato reazioni ematologiche, quali neutropenia (n=84), trombocitopenia (n=68) e pancitopenia (n=59) (**Tabella 7**).

Tabella 7. Elenco delle reazioni avverse gravi maggiormente segnalate (≥ 30 segnalazioni)

Reazioni Avverse Gravi *	N. schede
Neutropenia	84
Trombocitopenia	68
Pancitopenia	59
Angioedema	54
Dispnea	53
Leucopenia	52
Anemia	42
Neutropenia Febbrile	42
Piressia	40
Orticaria	40
Vomito	33

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

In **Tabella 8** vengono descritte le segnalazioni da farmaci e altri vaccini principalmente imputati nelle reazioni avverse gravi. Si osservano prevalentemente schede da farmaci oncologici. Per molti principi attivi sono state riportate numerose reazioni avverse ematologiche ed epatiche.

Tabella 8. Farmaci maggiormente causa di ADR gravi (≥ 20 segnalazioni)

PRINCIPI ATTIVI	ADR segnalate
Vincristina (68)	Pancitopenia (26); neutropenia (25); leucopenia (20); neutropenia febbrile (17); anemia (13); trombocitopenia (10); stomatite (6); ipogammaglobulinemia (5); ipertransaminasemia (4); piressia (4); vomito (3); iperpiressia (2); aplasia midollare febbrile (3); neuropatia periferica (2); ipoalbuminemia (2); infezione da Klebsiella (2); infezione micotica (2); infiammazione della mucosa (2); stipsi (1); infezione da Clostridium difficile (1); alanina aminotransferasi aumentata (1); iperbilirubinemia (1); infezione da Fusarium (1); danno epatico da farmaci (1); bilirubina ematica aumentata (1); diarrea (1); neuropatia sensitiva periferica (1); dolore addominale (1); infezione da Escherichia (1); gamma-glutamiltransferasi aumentata (1); artralgia (1); leucemia mieloide acuta (1); infezione enterococcica (1); infezione da acromobatterio (1); infezione polmonare (1); nausea (1); infezione da Critobacter (1).
Etoposide (43)	Leucopenia (16); neutropenia (15); neutropenia febbrile (11); pancitopenia (10); aplasia midollare febbrile (8); anemia (5); iperbilirubinemia (3); piressia (3); infezione da Klebsiella (3); trombocitopenia (3); infezione della mucosa (2); alanina aminotransferasi aumentata (2); stomatite (2); disturbo piastrinico (2); ipogammaglobulinemia (2); shock settico (1); vomito (1); crisi epilettiche (1); neuropatia periferica (1); influenza (1); infezione stafilococcica (1); diarrea (1); infezione da Rotavirus (1); iponatriemia (1); linfopenia (1); proctite (1); infezione da Escherichia (1); infezione da Clostridium difficile (1).
Citarabina (43)	Neutropenia febbrile (10); pancitopenia (10); anemia (8); neutropenia (7); aplasia midollare febbrile (7); stomatite (5); trombocitopenia (5); leucopenia (4); ipertransaminasemia (4); infezione da Klebsiella (3); infezione micotica (3); ipogammaglobulinemia (2); ipoalbuminemia (2); piressia (2); alanina aminotransferasi aumentata (2); infezione della mucosa (2); danno epatico da farmaci (1); infezione da Escherichia (1); arresto cardio-respiratorio (1); infezione di fistola anale (1); linfopenia (1); infezione enterococcica (1); infezione da Fusarium (1); trombosi (1); infezione da Clostridium difficile (1); versamento della pleura (1); ascesso anale (1); infezione da acromobatterio (1); coagulazione intravascolare disseminata (1); shock settico (1); diarrea (1); sindrome da lisi tumorale (1); polmonite (1); transaminasi aumentate (1); gamma-glutamiltransferasi aumentata (1); disuria (1); insufficienza epatica (1); enzima epatico aumentato (1); iperbilirubinemia (1); artralgia (1); vomito (1); infezione polmonare (1); infezione stafilococcica (1).
Azacitidina (42)	Pancitopenia (7); neutropenia (7); trombocitopenia (5); neutropenia febbrile (5); sindrome da lisi tumorale (3); infezione da Klebsiella (3); piressia (3); emorragia cerebrale (2); polmonite (2); anemia (2); caduta (2); test per Enterococcus positivo (1); proteina C-reattiva aumentata (1); dolore addominale (1); malattia renale cronica (1); glossite infettiva (1); melena (1); perdita di coscienza (1); micosi sistemica (1); coagulazione intravascolare disseminata (1); cellulite (1); shock ipovolemico (1); ulcerazione della lingua (1); test per Acinetobacter positivo (1); citopenia (1); creatinina ematica

	aumentata (1); pemfigoide (1); vomito (1); beta-D-glucano nel sangue positivo (1).
Metotrexato (34)	Pancitopenia (12); neutropenia (10); ipertransaminasemia (6); anemia (5); neutropenia febbrile (5); leucopenia (5); stomatite (5); trombocitopenia (4); infezione della mucosa (3); aplasia midollare febbrile (3); ipogammaglobulinemia (3); infezione da Klebsiella (3); alanina aminotransferasi aumentata (3); ipoalbuminemia (2); danno epatico da farmaci (2); gamma-glutamiltransferasi aumentata (2); infezione micotica (2); carcinoma a cellule squamose (1); infezione da Clostridium difficile (1); ischemia intestinale (1); diarrea (1); infezione da Escherichia (1); infezione polmonare (1); infezione enterococcica (1); emorragia dell'occhio (1); leucemia mieloide acuta (1); insufficienza renale (1); linfopenia (1); iperbilirubinemia (1); infezione da Fusarium (1); esfoliazione cutanea (1); petecchie (1); artralgia (1); aplasia congenita (1); infezione da acromobatterio (1); infezione neurologica da Herpes zoster (1).
Venetoclax (33)	Neutropenia (5); pancitopenia (5); trombocitopenia (4); neutropenia febbrile (4); infezione da Klebsiella (3); sindrome da lisi tumorale (3); polmonite (2); emorragia cerebrale (2); piressia (2); coagulazione intravascolare disseminata (1); test per Enterococcus positivo (1); tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato (1); caduta (1); lesione renale acuta (1); glossite infettiva (1); melena (1); proteina C-reattiva aumentata (1); shock ipovolemico (1); tachicardia ventricolare (1); micosi sistemica (1); tempo di protrombina prolungato (1); beta-D-glucano nel sangue positivo (1); test per Acinetobacter positivo (1); cellulite (1); citopenia (1); ulcerazione della lingua (1); anemia (1); perdita di coscienza (1).
Amoxicillina/ Acido Clavulanico (31)	Angioedema (8); prurito (8); dispnea (6); eritema (6); orticaria (5); ipersensibilità a farmaci (5); edema alla faccia (4); shock anafilattico (3); perdita di coscienza (3); edema della lingua (3); eruzione cutanea pruriginosa (3); ipotensione (3); vomito (2); eruzione cutanea (2); tensione della gola (2); esantema eritematoso (2); presincope (2); nausea (2); cecità transitoria (1); sincope (1); sensazione di caldo (1); malessere (1); ipersensibilità (1); edema periferico (1); edema generalizzato (1); edema (1); iperidrosi (1); diarrea (1); tachicardia (1); incontinenza da urgenza (1); vertigine (1); edema allergico (1); prurito genitale (1); rossore (1).
Ifosfamide (29)	Pancitopenia (12); neutropenia (9); neutropenia febbrile (9); leucopenia (7); anemia (3); aplasia midollare febbrile (3); trombocitopenia (3); vomito (2); stomatite (2); alanina aminotransferasi aumentata (2); infezione da Klebsiella (2); iperbilirubinemia (2); insufficienza epatica acuta (1); disturbo piastrinico (1); proctite (1); acidosi metabolica (1); influenza (1); astenia (1); piressia (1); linfopenia (1); squilibrio elettrolitico (1); nausea (1); infezione da Clostridium difficile (1); infiammazione della mucosa (1); iperpiressia (1); lesione renale acuta (1).
Ciclofosfamide (28)	Pancitopenia (9); neutropenia (7); leucopenia (6); anemia (6); neutropenia febbrile (6); trombocitopenia (3); piressia (3); aplasia midollare febbrile (2); ipogammaglobulinemia (2); vomito (2); alanina aminotransferasi aumentata

	(2); stomatite (2); dolore addominale (1); aplasia congenita (1); infarto miocardico acuto (1); cistite emorragica (1); nausea (1); danno epatico da farmaci (1); emorragia dell'occhio (1); diarrea (1); prurito (1); leucemia mieloide acuta (1); dispnea (1); infezione da Klebsiella (1); urea ematica aumentata (1); infiammazione della mucosa (1); iperbilirubinemia (1); ipercreatininemia (1).
Pegaspargase (23)	Pancitopenia (10; anemia (6); neutropenia febbrile (5); neutropenia (5); ipertransaminasemia (5); gamma-glutamiltransferasi aumentata (3); trombocitopenia (3); stomatite (3); ipoalbuminemia (3); ipogammaglobulinemia (2); infezione micotica (2); leucopenia (2); iperbilirubinemia (2): infiammazione della mucosa (1); reazione anafilattica (1); osteonecrosi (1); alanina aminotransferasi aumentata (1); infezione polmonare (1); ipercolesterolemia (1); infezione da Klebsiella (1); danno epatico da farmaci (1);infezione enterococcica (1); aplasia midollare febbrile (1); artralgia (1); infezione da acromobatterio (1); trombosi venosa cerebrale (1); infezione da Escherichia (1); infezione da Fusarium (1).
Vaccino mRNA Covid-19 Tozinameran (Comirnaty) (22)	Artralgia (3); alterazione dell'andatura (2); COVID-19 (2); piressia (2); astenia (2); vomito (2); ipertermia (1); sindrome post-puntura lombare (1); paralisi facciale (1); cancro della mammella triplo negativo (1); attacco di panico (1); capogiro (1); malessere (1); **c**efalea (1); polmonite batterica (1); coma (1); tracheo-bronchite (1); congiuntivite (1); iperpiressia (1); convulsione clonica (1); ipossia (1); anuria (1); mio-pericardite (1); debolezza muscolare (1); anemia (1); diplopia (1); sindrome coronarica acuta (1); vaccinazione inefficace (1); test per HIV positivo (1); andatura spastica (1); trombosi cerebrale (1); infezione auricolare (1); insufficienza respiratoria acuta (1); disartria (1); infarto miocardico acuto (1); disbiosi (1); insufficienza renale (1); dispepsia (1); iperidrosi (1); disturbo da deficit di attenzione/iperattività (1); ipersonnia (1); disturbo disforico premestruale (1); ipoestesia (1); dolore a un arto (1); malattia di Addison (1); emorragia intraventricolare (1); mialgia (1); encefalopatia (1); orticaria (1); endocardite acuta (1); parestesia (1); epilessia (1); polimiosite (1); esoftalmo (1); shock cardiogeno (1); faringite (1); sindrome da disfunzione multiorgano (1); farmaco inefficace (1); tachicardia (1); fastidio orale (1); tiroidite (1); fibrillazione atriale (1); trombocitopenia (1); follicolite (1); umore alterato (1); glioblastoma (1); versamento pericardico (1); granulomatosi con poliangioite (1); ictus ischemico (1); infarto cerebrale (1).
Carboplatino (22)	Neutropenia (6); trombocitopenia (4); progressione di tumore maligno (3); astenia (3); dispnea (3); ipersensibilità (2); aplasia midollare febbrile (2); rossore (2); dolore dorsale (2); infiammazione della mucosa (2); ictus vertebro-basilare (1); emoglobina diminuita (1); piressia (1); infezione da Citrobacter (1); eruzione cutanea (1); anemia (1); pancitopenia (1); broncospasmo (1); ecchimosi (1); lesione renale acuta (1); saturazione di ossigeno diminuita (1); leucemia (1); dolore toracico (1); neutropenia febbrile (1); endocardite (1).
Paclitaxel (20)	Dispnea (8); trombocitopenia (5); ipersensibilità (4); rossore (4); neutropenia (3); broncospasmo (2); vomito (2); dolore dorsale (2); astenia (2); itterizia (1); saturazione di ossigeno diminuita (1); disturbo dell'equilibrio (1); eritema (1); arresto cardiaco (1); tachicardia (1); neuropatia periferica (1);

	diarrea (1); degenerazione maculare (1); brividi (1); dolore toracico (1); infezione da Clostridium difficile (1); alterazione dell'andatura (1); esfoliazione cutanea (1); infarto miocardico acuto (1).
Atorvastatina (20)	Mialgia (8); rabdomiolisi (5); spasmi muscolari (2); artralgia (2); eruzione cutanea (2); miosite (1); crisi asmatica (1); prurito (1); disturbo del tendine (1); dispnea (1); dolore toracico (1); perdita di coscienza (1); allucinazione (1); creatinfosfochinasi ematica aumentata (1); ipertransaminasemia (1); compromissione della visione (1); miopatia (1).

INFORMAZIONE E FORMAZIONE IN FARMACOVIGILANZA PER L'INCREMENTO DELLE SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE E MIGLIORAMENTO DELL'APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA

Tra le più importanti attività istituzionali dei Centri Regionali di Farmacovigilanza si deve considerare quella di mettere in atto azioni volte a sensibilizzare gli operatori sanitari all'importanza della Farmacovigilanza e a sviluppare la formazione del personale già operante nel settore della farmacovigilanza in ambito regionale.
A tal proposito, il Centro Regionale di Farmacovigilanza ha avviato nel corso del 2023 alcune attività di formazione rivolte sia agli operatori sanitari che al personale monitor operante presso le strutture sanitarie siciliane a supporto dei Responsabili Locali di Farmacovigilanza oppure in Progetti di Farmacovigilanza attiva regionali.
L'obiettivo di queste iniziative formative non è stato solo quello di incrementare il numero di segnalazioni, ma soprattutto di diffondere e promuovere la "cultura" della Farmacovigilanza.

Si riportano di seguito le attività formative svolte nel 2023:

- 8 febbraio 2023: Corso di formazione iniziale per i monitor di farmacovigilanza, AOU G. Martino, Messina;
- 22 marzo 2023: Attività didattica elettiva dal titolo *'Farmacovigilanza: tutto quello che c'è da sapere'*, sotto forma di webinar per gli studenti del CdL in Medicina e chirurgia, Farmacia, CTF e Biotecnologie Mediche, Centro Farmacovigilanza AOU Policlinico "G. Rodolico – San Marco;
- 19 ottobre 2023: Convegno Farmacovigilanza e Dispositivo vigilanza: stato dell'arte e novità regolatorie, Palazzo Branciforte, Palermo;
- 7 dicembre 2023: Evento formativo "Monitoraggio delle reazioni avverse da psicofarmaci", AOU G. Martino, Messina.

Nell'ambito delle attività di informazione sulla Farmacovigilanza, il Centro Regionale di Farmacovigilanza di Catania che insiste presso l'AOU Policlinico "G. Rodolico – San Marco" ha predisposto la redazione di un Bollettino periodico di Farmacovigilanza.
Il Bollettino, che ha lo scopo di fornire aggiornamenti sulle più importanti novità in merito alla sicurezza dei medicinali provenienti dalla letteratura scientifica internazionale, viene inviato mensilmente, a mezzo e-mail, a tutti gli operatori sanitari afferenti all'AOU Policlinico "G. Rodolico – San Marco" e pubblicato

sul sito istituzionale aziendale. Nel corso del 2023 sono stati elaborati 11 numeri mensili disponibili al seguente link:
https://www.policlinicorodolicosanmarco.it/professionista/centro-di-farmacovigilanza/bollettini-di-farmacovigilanza/
Inoltre, nell'ambito delle attività di Farmacovigilanza strettamente connesse a quelle di valutazione dell'appropriatezza prescrittiva dei medicinali, il Centro di Farmacovigilanza di Catania ha messo in atto azioni volte a promuovere l'uso corretto dei medicinali alla luce delle disposizioni nazionali e regionali in materia di farmaci.
L'appropriatezza prescrittiva non può prescindere dalla conoscenza degli aggiornamenti regolatori dei medicinali, tenuto conto che una prescrizione farmacologica può essere considerata appropriata se effettuata all'interno delle indicazioni cliniche e modalità di utilizzo (dose, durata del trattamento, via di somministrazione) approvate da un'Autorità Regolatoria sulla base di un dimostrato profilo beneficio/rischio favorevole.
A tal proposito, dal mese di gennaio 2023, il Centro Regionale di Farmacovigilanza di Catania ha avviato l'attività di redazione di un "Bollettino periodico di Novità Regolatorie" che viene inviato mensilmente, a mezzo e-mail, a tutti gli operatori sanitari afferenti all'AOU Policlinico "G. Rodolico – San Marco" e pubblicato, analogamente a quello di Farmacovigilanza, anche sul sito istituzionale dell'Azienda Sanitaria di riferimento. Il Bollettino fornisce alcune delle più importanti informazioni sulle discipline regolatorie del farmaco (es. nuove immissioni in commercio, modifica dell'autorizzazione, avvio o chiusura registri di monitoraggio) provenienti sia dall'Autorità Competente nazionale (AIFA) ma anche dall'Assessorato regionale della Salute che emana periodicamente disposizioni relative all'impiego dei medicinali sul territorio siciliano. Nel corso del 2023 sono stati elaborati 10 numeri mensili del Bollettino disponibili al seguente link:
https://www.policlinicorodolicosanmarco.it/professionista/centro-di-farmacovigilanza/bollettini-novit-regolatorie-in-ambito-ospedaliero/
L'analisi preliminare dei dati relativi al periodo pre- e post-avvio delle suddette attività da parte del Centro Regionale di Farmacovigilanza mostra come il modello organizzativo di informazione e formazione in materia di FV ha consentito di incrementare il numero e la qualità delle segnalazioni di sospette ADR, anche presso strutture che non avevano mai segnalato in precedenza.
In futuro, sarà utile valutare gli effetti nel lungo termine di tale attività, anche in termini di consapevolezza degli operatori sanitari sull'uso sicuro e appropriato dei trattamenti prescritti e dei vantaggi per il SSN.

COMMENTI CONCLUSIVI

- L'andamento del reporting di farmacovigilanza della Regione Sicilia nel 2023 ha evidenziato un incremento rispetto all'anno precedente (Δ= + 48,6 %), con un tasso di segnalazione pari a 113,9 per 100.000 abitanti. L'incremento osservato è stato anche ottenuto grazie alla presenza costante di farmacisti monitors nelle strutture sanitarie regionali che, con la loro attività, rivolta in particolare ad unità operative o distretti con scarsa frequenza di segnalazione, hanno contribuito a ridurre il fenomeno dell'*under-reporting*.
- I farmaci maggiormente imputati nelle segnalazioni siciliane sono stati alcuni biologici immunomodulatori, alcuni antitumorali, e le statine. Tali segnalazioni sono in parte attribuibili a disposizioni regionali relative alla prescrizione e dispensazione dei farmaci (es. farmaci ipolipemizzanti, farmaci biologici/biosimilari) e all'esecuzione specifica di progetti di farmacovigilanza attiva riguardanti alcune di queste classi farmacologiche.

- Tra le reazioni avverse segnalate nel 2023 vi sono anche svariati casi di riduzione della risposta terapeutica o inefficacia da farmaci. Secondo le attuali disposizioni regolatorie, la mancata efficacia di un farmaco può essere segnalata ai sistemi di farmacovigilanza solo quando associata a reazioni avverse o a peggioramento della condizione clinica del paziente conseguente a tale inefficacia. Nei casi in cui non siano presenti tali condizioni, la segnalazione va inviata esclusivamente al Titolare AIC del farmaco. I documenti di riferimento per la segnalazione di mancata efficacia da farmaci sono disponibili ai seguenti link:
  - Documento AIFA "Gestione delle segnalazioni di mancanza di efficacia nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza" (AIFA, maggio 2021) https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1135360/Gestione_segnalazioni_Inefficacia_RNF_Maggio_2021.pdf
  - Documento regionale "Modalità di gestione delle segnalazioni di mancata efficacia da farmaci e vaccini" (Regione Siciliana Assessorato Della Salute, Prot. 45926 del 19/10/2021) https://www.regione.sicilia.it/sites/default/files/2021-10/Modalit%C3%A0%20di%20gestione%20delle%20segnalazioni%20di%20mancata%20efficacia%20di%20farmaci%20e%20vaccini.pdf
- La completezza delle informazioni riportate nelle segnalazioni e i dati di follow-up sono essenziali per la valutazione dell'imputabilità farmaco-ADR. Si invitano pertanto tutti gli operatori sanitari a fornire dati completi nelle segnalazioni inviate ed eventuali informazioni di follow-up, in modo particolare per quello che riguarda le reazioni avverse gravi o fatali.