Regione Toscana

Rapporto annuale del Centro Regionale di Farmacovigilanza

Analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini nella Regione Toscana

ANNO 2025

Fonte Dati: Rete Nazionale di Farmacovigilanza

Settore Assistenza Farmaceutica e Dispositivi
della Direzione Sanità, Welfare e Coesione Sociale

SOMMARIO

Premessa 1

Finalità del rapporto 1

Il sistema nazionale di farmacovigilanza: come e dove sono raccolte le segnalazioni 1

Il sistema regionale di farmacovigilanza in Toscana: il nuovo modello organizzativo definito dalla DGR n. 1419/2025 2

Le attività formative del CRFVT nel 2025 4

Le segnalazioni di sospetta ADR in Toscana nel 2025 6

Interpretazione dei dati di farmacovigilanza 6

Andamento delle segnalazioni in Toscana 6

Casi Genitore/Figlio/Feto 27

Casi con esito fatale 29

Focus sulle segnalazioni di eventi avversi successiva alla vaccinazione 32

Conclusioni 39

Premessa

La farmacovigilanza è definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come la scienza e l'insieme delle attività finalizzate all'identificazione, alla valutazione, alla comprensione e alla prevenzione degli effetti indesiderati o di qualsiasi altro problema correlato all'uso dei medicinali, al fine di assicurarne un utilizzo in cui i benefici siano maggiori dei rischi. La farmacovigilanza inizia nelle fasi sperimentali e prosegue per tutto il ciclo di vita del medicinale, nella pratica clinica quotidiana.

Attraverso la farmacovigilanza, gli operatori sanitari e le istituzioni sanitarie contribuiscono ogni giorno non solo a garantire l'efficacia delle cure, ma anche a rafforzarne la sicurezza, individuando precocemente possibili criticità e promuovendo un uso appropriato dei medicinali.

Un sistema di sorveglianza dei medicinali è più efficace quando nasce da una collaborazione consapevole tra tutti i soggetti coinvolti: cittadini, operatori sanitari, strutture del Servizio Sanitario e istituzioni competenti. In questo contesto, un'informazione chiara, corretta e trasparente costituisce un elemento essenziale sia per la qualità dei dati raccolti sia per la fiducia nel sistema di tutela della salute pubblica.

Finalità del rapporto

Il presente Rapporto descrive l'andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini registrate nel 2025 nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) in Regione Toscana, e illustra le principali attività svolte dal Centro Regionale di Farmacovigilanza Toscano (CRFVT) nell'ambito della sorveglianza sulla sicurezza dei medicinali.

L'obiettivo del documento è quello di offrire a cittadini, operatori sanitari e decisori una visione chiara e complessiva di come viene svolta l'attività di farmacovigilanza a livello regionale.

Una parte del documento è dedicata all'approfondimento delle segnalazioni raccolte in Toscana, con analisi sui medicinali sospetti, sulle reazioni avverse segnalate, sulla loro gravità e sulle principali classi terapeutiche coinvolte. Questi dati aiutano a comprendere e a descrivere il profilo delle segnalazioni nel contesto regionale.

Le segnalazioni analizzate derivano dall'esperienza quotidiana nella pratica clinica e assistenziale e rappresentano uno strumento fondamentale per il monitoraggio continuo della sicurezza dei medicinali nel loro utilizzo reale. Esse consentono di individuare criticità, orientare approfondimenti e sostenere azioni di miglioramento a tutela della salute pubblica.

È importante sottolineare che le informazioni riportate hanno una finalità descrittiva e di monitoraggio e non devono essere interpretate automaticamente come dimostrazione di un rapporto di causa-effetto tra il medicinale (o il vaccino) e l'evento segnalato.

Il sistema nazionale di farmacovigilanza: come e dove sono raccolte le segnalazioni

In Italia le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini sono raccolte nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), gestita dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). La RNF è integrata nel sistema europeo di sorveglianza EudraVigilance, che consente la condivisione delle informazioni di sicurezza a livello internazionale e contribuisce al monitoraggio continuo del profilo

beneficio/rischio dei medicinali.
Il sistema italiano di farmacovigilanza prevede la segnalazione delle sospette reazioni avverse sia da parte degli operatori sanitari sia dei cittadini direttamente online tramite il portale AIFA, seguendo una procedura guidata, oppure mediante la compilazione dell'apposita scheda da trasmettere al Responsabile Locale di Farmacovigilanza (RLFV) della struttura o azienda sanitaria di riferimento. In entrambi i casi, le segnalazioni vengono validate e inserite nella RNF.
A livello regionale, la gestione delle segnalazioni è coordinata dal Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV), in collaborazione con i RLFV delle Aziende sanitarie. Le attività comprendono il controllo della qualità dei dati, la richiesta di informazioni integrative, o follow-up, quando necessario, e l'analisi complessiva delle segnalazioni. Il CRFV contribuisce inoltre, in raccordo con AIFA, alle attività di rilevazione e approfondimento di potenziali segnali di sicurezza, attraverso l'analisi periodica dei dati e l'esame di specifiche associazioni farmaco-reazione. I risultati di queste attività possono orientare ulteriori valutazioni da parte delle autorità competenti.
La segnalazione rappresenta quindi uno strumento essenziale di sorveglianza post-marketing: non richiede la certezza del nesso causale e non dimostra di per sé una relazione causa-effetto, ma permette di rafforzare il sistema di tutela della salute pubblica e di migliorare progressivamente la sicurezza delle cure.
In sintesi, le segnalazioni possono essere inviate da operatori sanitari e cittadini:

- online, tramite il portale AIFA di segnalazione (procedura guidata);
- tramite scheda, compilata e trasmessa al RLFV della struttura/azienda di riferimento, che provvede all'inserimento e alla validazione in RNF.

Segnalare non richiede la certezza del nesso causale: è sufficiente il sospetto, perché la segnalazione è il punto di partenza per le successive valutazioni e per l'eventuale identificazione di segnali di sicurezza.
Per ulteriori informazioni sulle modalità di segnalazione delle sospette reazioni avverse è possibile consultare la pagina dedicata del sito AIFA:
https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

Il sistema regionale di farmacovigilanza in Toscana: il nuovo modello organizzativo definito dalla DGR n. 1419/2025

Nel corso del 2025 il Sistema Regionale di Farmacovigilanza della Toscana ha subito un aggiornamento del proprio modello organizzativo, formalizzato con la Delibera della Giunta Regionale n. 1419 del 29 settembre 2025. Il provvedimento ha rivisto la struttura del Centro, le funzioni attribuite ai diversi soggetti coinvolti e le modalità di raccordo tra Regione Toscana, Università, Aziende Sanitarie, Responsabili Locali di Farmacovigilanza e Agenzia Regionale di Sanità (ARS).
Il CRFVT si configura come nodo regionale del sistema nazionale di farmacovigilanza, con funzione di collegamento tra AIFA e le strutture sanitarie locali. Ha sede ufficiale presso il Settore regionale competente della Direzione Sanità, Welfare e Coesione Sociale della Regione Toscana ed è costituito dalle Università toscane e dalle strutture del Servizio Sanitario Regionale che partecipano alle attività di farmacovigilanza. Le attività del Centro sono sottoposte all'indirizzo e al controllo del

Responsabile Regionale di Farmacovigilanza, individuato nel dirigente del settore regionale competente, mentre il coordinamento è affidato al Responsabile tecnico-scientifico.
L'Università di Pisa è individuata come Unità di Supporto Tecnico-Scientifico e Amministrativo del CRFVT. A questa funzione sono ricondotte attività quali:

- la gestione del sistema procedurale e del sistema di qualità del CRFVT;
- il coordinamento delle attività di analisi dei segnali;
- la reportistica periodica;
- la programmazione formativa;
- il supporto operativo al Responsabile scientifico del CRFVT.

Il sistema regionale di farmacovigilanza prevede un raccordo strutturato con le principali Università toscane attraverso i Referenti Universitari di Farmacovigilanza (RUF), in collegamento con le strutture sanitarie territorialmente afferenti:

- l'Università degli studi di Firenze per l'Area Vasta Centro,
- l'Università di Pisa per l'Area Vasta Nord-Ovest;
- l'Università di Siena per l'Area Vasta Sud-Est.

I RUF coordinano le attività tecniche e scientifiche condotte dalle rispettive istituzioni nell'ambito del CRFVT, supportano le Aziende Sanitarie e i Responsabili Locali di Farmacovigilanza, contribuiscono alla gestione e al controllo qualità delle segnalazioni, alla codifica MedDRA, alla gestione dei follow-up e all'attribuzione del nesso di causalità secondo le indicazioni AIFA.
Presso ciascuna Azienda opera il Responsabile Locale di Farmacovigilanza (RLFV), istituito ai sensi del DM 30 aprile 2015. Il RLFV ha compiti relativi alla:

- gestione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse;
- inserimento, validazione e aggiornamento delle schede nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza;
- gestione di follow-up;
- diffusione tempestiva agli operatori sanitari di informazioni sulla sicurezza dei farmaci tra gli operatori sanitari.

La Delibera rafforza anche il ruolo dell'Agenzia Regionale di Sanità (ARS) della Toscana, che collabora con il CRFVT e con le Università nella produzione di evidenze real-world sulla sicurezza dei farmaci, nella conduzione di progetti di farmacovigilanza attiva e nella partecipazione alle iniziative di formazione e informazione.

Nel complesso, il modello definito nel 2025 consolida il CRFVT come rete regionale integrata, fondata su una chiara attribuzione di responsabilità, su un raccordo strutturato tra livello regionale, universitario e aziendale, e su strumenti di governance orientati alla qualità e alla tracciabilità delle numerose attività coordinate dal Centro.

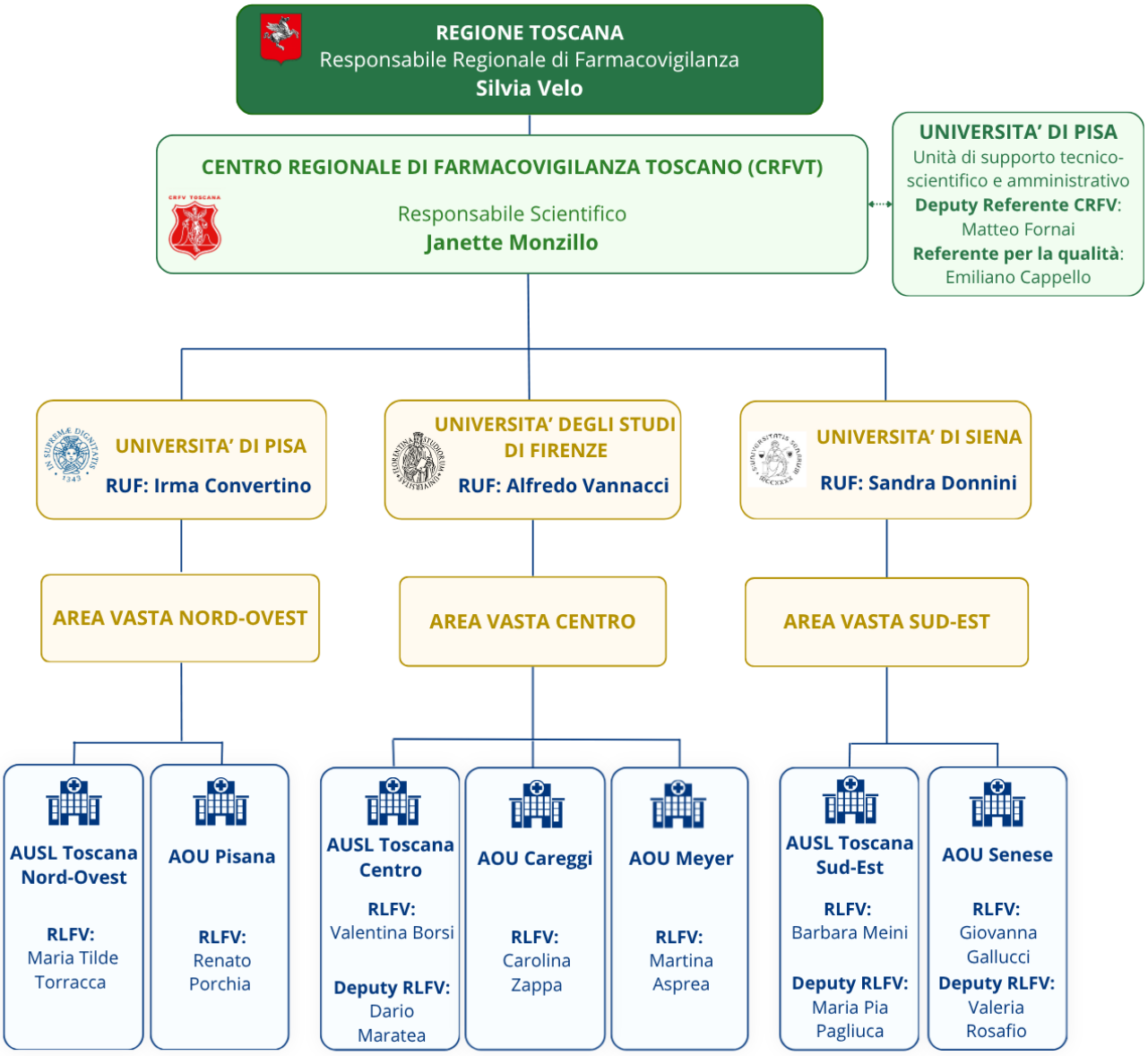


FIGURA 1 ORGANIGRAMMA DEL CRFVT

Le attività formative del CRFVT nel 2025

Nel corso del 2025, il Centro Regionale di Farmacovigilanza Toscano ha sviluppato un programma strutturato di formazione rivolto al personale afferente al Centro, ai Monitor di farmacovigilanza operante nelle Aziende sanitarie e nelle Università, ai Responsabili Locali di Farmacovigilanza, con l'obiettivo di approfondire tematiche riguardanti la sicurezza dei farmaci e migliorare la qualità delle segnalazioni di sospette reazioni avverse. Le attività svolte sono state realizzate in coerenza con il piano formativo previsto nell'ambito della formazione continua definita dalle procedure operative AIFA per i CRFV.

Gli incontri si sono svolti prevalentemente in modalità sincrona online, configurandosi come eventi formativi residenziali, e hanno coperto sia aspetti metodologici e organizzativi del sistema di farmacovigilanza sia ambiti clinici specifici di particolare rilevanza. Al fine di valorizzare le attività svolte all'interno delle Aziende sanitarie toscane, le relazioni sono state affidate al personale direttamente afferente al Centro, favorendo occasioni di confronto interprofessionale tra le diverse esperienze aziendali.

Nel 2025 sono stati realizzati quattro eventi formativi principali, ciascuno della durata di 4 ore, articolati in sessioni teoriche e momenti di confronto con i partecipanti.

15 aprile 2025. *Farmacovigilanza in ambito psichiatrico*
Durante l'evento formativo sono state approfondite la gestione e il riconoscimento delle reazioni avverse (ADR) in ambito psichiatrico e nelle situazioni di autointossicazione volontaria a scopo autolesivo (*Deliberate Self-Poisoning* - DSP). La dott.ssa Letizia Biso (Università di Pisa) ha discusso l'identificazione e la gestione degli eventi avversi in ambito psichiatrico. Il Dott. Emiliano Cappello, (Università di Pisa) ha approfondito la segnalazione delle ADR in contesti di DSP.

13 ottobre 2025. *Nuovo modello organizzativo, sistema procedurale e di qualità del CRFVT*
Il corso è stato dedicato al nuovo modello organizzativo del CRFVT e al sistema procedurale e di qualità, con particolare attenzione al Piano correttivo e preventivo (CAPA) implementato a seguito dell'audit AIFA 2023. I relatori del corso sono stati la dott.ssa Janette Monzillo in qualità di Responsabile Tecnico-Scientifico del CRFVT e il dott. Emiliano Cappello, in qualità di Referente per la qualità del CRFVT.
L'evento ha rappresentato un momento di allineamento operativo per il personale coinvolto nelle attività di farmacovigilanza, favorendo la condivisione delle procedure e degli strumenti di gestione della qualità.

26 novembre 2025. *Reazioni avverse gravi: criteri GVP, qualità della segnalazione e focus su antibiotici e inibitori di pompa protonica*
Il corso ha affrontato il tema delle reazioni avverse gravi secondo i criteri previsti dalle *Good Pharmacovigilance Practices* (GVP), con particolare attenzione alla qualità della segnalazione e all'identificazione dei casi clinicamente rilevanti. Sono stati inoltre approfonditi specifici ambiti clinici, tra cui le reazioni avverse sensoriali associate agli antibiotici, analizzate attraverso dati di farmacovigilanza europea, e le reazioni avverse ritardate, con particolare riferimento agli inibitori di pompa protonica. L'iniziativa ha integrato aspetti normativi, metodologici e applicativi, attraverso un inquadramento pratico dei principali elementi utili alla valutazione e alla gestione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse. I contenuti del corso sono stati presentati dalla dott.ssa Sara Ferraro, dell'Azienda USL Toscana Sud Est, e dalla dott.ssa Katia Del Prete, dell'Università di Siena.

17 dicembre 2025. *Reazioni avverse in gravidanza e in pediatria*
L'evento è stato dedicato alla sicurezza dei farmaci in popolazioni speciali, con particolare riferimento alla gravidanza, all'allattamento e all'età pediatrica. Sono stati affrontati temi quali l'uso dei farmaci in gravidanza e durante l'allattamento, l'utilizzo off-label in pediatria, i percorsi di accesso precoce e l'analisi di casi clinici madre–figlio. Sono stati discussi casi provenienti dalla pratica clinica e condivisa l'esperienza di sensibilizzazione alla segnalazione spontanea in ambiti caratterizzati da elevata complessità clinica e regolatoria. I contenuti sono stati presentati dalla dott.ssa Giada Crescioli, dell'Università di Firenze, dalla dott.ssa Martina Asprea e dalla dott.ssa Beatrice Niccolai, dell'AOU Meyer.

Le segnalazioni di sospetta ADR in Toscana nel 2025

Interpretazione dei dati di farmacovigilanza

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse descrivono eventi sfavorevoli per la salute osservati dopo l'assunzione, la somministrazione o l'esposizione a un medicinale, inclusi i vaccini. È importante chiarire che una segnalazione non equivale a una reazione avversa accertata, ma è solo un evento che si ipotizza possa essere correlato al medicinale. Non è necessario dimostrare con certezza un rapporto causa-effetto per effettuare una segnalazione: la segnalazione serve a mettere tempestivamente a disposizione del sistema informazioni utili per individuare possibili problemi di sicurezza e avviare eventuali approfondimenti.

Nell'ambito delle attività di farmacovigilanza, tutte le segnalazioni contribuiscono al monitoraggio della sicurezza dei medicinali. Particolare attenzione viene tuttavia riservata ai casi gravi, quali decesso, pericolo di vita, ricovero o prolungamento dell'ospedalizzazione, invalidità grave o permanente, difetti congeniti o altre condizioni clinicamente rilevanti, nonché agli eventi inusuali e inattesi che richiedono ulteriori verifiche.

La semplice successione temporale, cioè il fatto che un evento si verifichi dopo l'esposizione a un medicinale, è un elemento importante, ma da solo non è sufficiente per stabilire un rapporto di causalità. È necessario considerare anche altre possibili cause, come patologie concomitanti, terapie concomitanti o altre esposizioni, valutando nel complesso tutte le informazioni disponibili.

Le segnalazioni costituiscono una fonte fondamentale per la rilevazione e l'approfondimento dei potenziali segnali di sicurezza. Un segnale non dimostra di per sé un rapporto causale, ma indica una possibile associazione tra un medicinale e un evento che merita ulteriori verifiche. Per questo motivo, la qualità delle informazioni riportate nella scheda è fondamentale: dati come il tempo di insorgenza, la descrizione clinica, l'anamnesi, i farmaci concomitanti e gli eventuali esami disponibili aiutano ad interpretare correttamente il caso e a orientare eventuali approfondimenti.

Nella lettura dei dati occorre inoltre considerare che non tutti gli eventi vengono segnalati, fenomeno noto come sottosegnalazione, e che in alcuni periodi la segnalazione può aumentare per effetto dell'attenzione pubblica, mediatica o regolatoria verso specifici medicinali o problemi di sicurezza. Per queste ragioni, il numero di segnalazioni, da solo, non riflette la frequenza reale degli eventi né dimostra un rapporto causa-effetto, ma rappresenta uno strumento essenziale per la sorveglianza della sicurezza.

I dati presentati in questo Rapporto devono quindi essere interpretati nel loro corretto contesto di sorveglianza: descrivono l'andamento e le caratteristiche delle segnalazioni raccolte, ma non consentono, da soli, di trarre conclusioni definitive sulla frequenza reale degli eventi né sul loro rapporto causale con i medicinali.

Andamento delle segnalazioni in Toscana

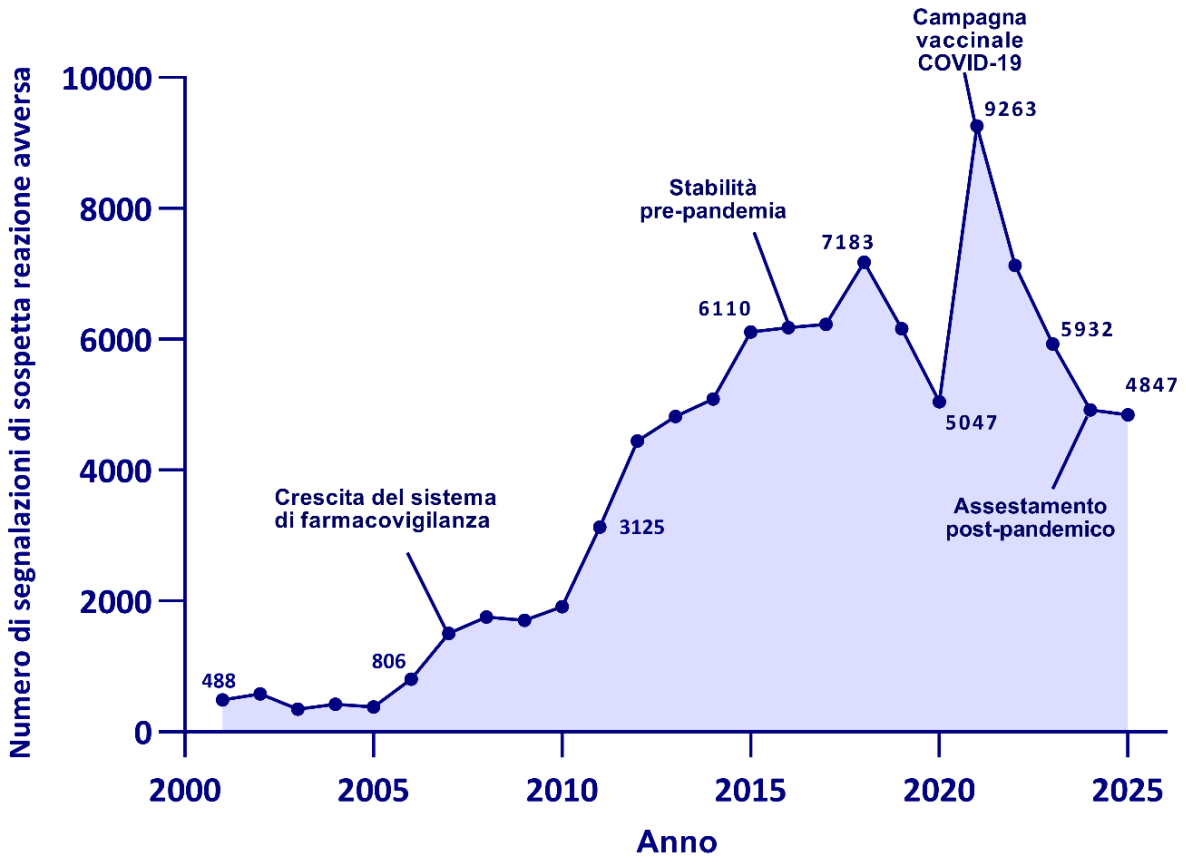
Dai primi anni Duemila si assiste a un graduale aumento delle segnalazioni, a testimonianza del rafforzamento del sistema di Farmacovigilanza regionale. Dopo una fase di crescita costante, intorno al 2014 il numero di segnalazioni si stabilizza su valori superiori a 6000 unità.

Nel 2020, primo anno della pandemia da COVID-19, si osserva una sensibile riduzione delle segnalazioni, un andamento in linea con quanto rilevato a livello nazionale, che può essere

ricondotto, almeno in parte, alle oggettive difficoltà affrontate dal Servizio Sanitario Nazionale durante l'emergenza pandemica, caratterizzata da una forte pressione sulle strutture ospedaliere, sui servizi territoriali e, più in generale, sugli operatori sanitari.
Nel 2021, con l'avvio della campagna vaccinale contro il COVID-19, si registra invece un forte incremento del numero di segnalazioni, sostenuto in larga misura dalle segnalazioni relative ai vaccini anti-COVID-19. Tale andamento riflette l'elevata esposizione della popolazione alla vaccinazione, l'attenzione specifica rivolta alla sicurezza vaccinale e il rafforzamento delle attività di sorveglianza in questa fase emergenziale.
A partire dal 2022, con la graduale normalizzazione del contesto sanitario e il progressivo ridimensionamento della campagna vaccinale anti-COVID-19, si osserva una riduzione del numero di segnalazioni, verosimilmente correlata anche al minor peso delle segnalazioni relative ai vaccini. In questo contesto si inserisce il dato regionale del 2025, con un totale di 4.847 segnalazioni di sospette reazioni avverse in Toscana, che conferma un livello stabile dopo le fluttuazioni osservate nel periodo pandemico.

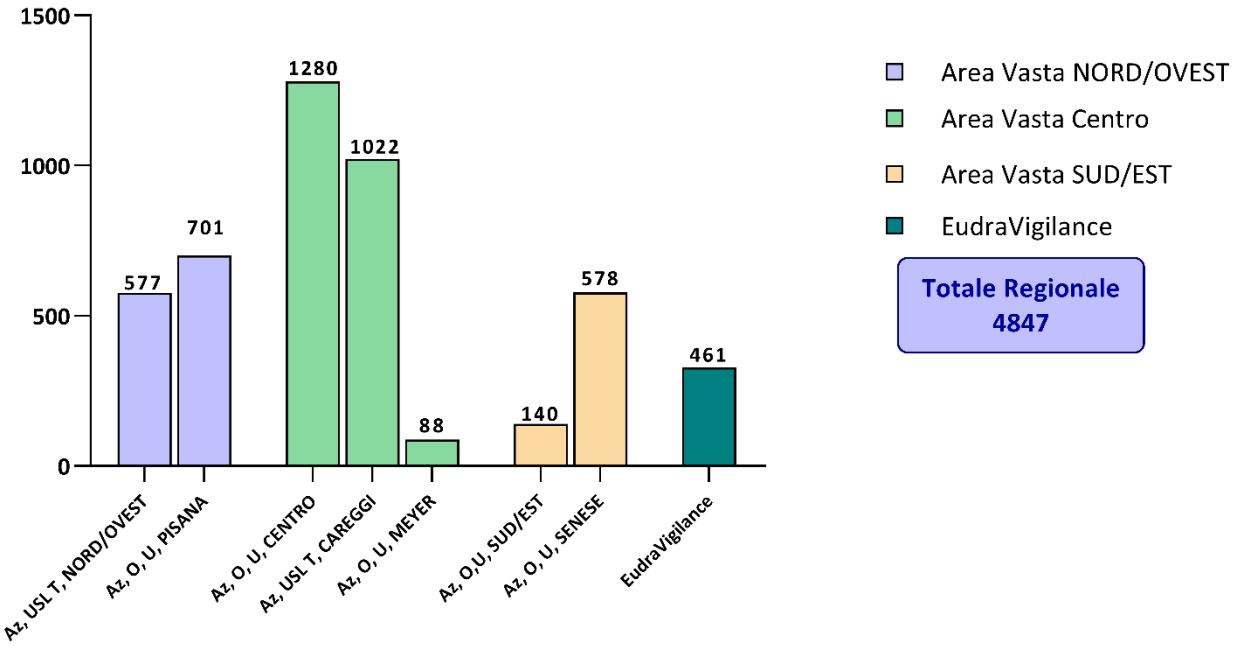
La **Figura 2** di seguito rappresentata, mostra come è cambiato nel tempo il numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci raccolte in Toscana.

FIGURA 2 ANDAMENTO DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA IN TOSCANA DAL 2001 AL 2025



La distribuzione territoriale, rappresentata nella **figura 3**, evidenzia una partecipazione eterogenea tra le diverse strutture sanitarie regionali. L'Area Vasta Centro rappresenta la quota più rilevante, con AUSL Toscana Centro (1.280 segnalazioni), seguita da AOU Careggi (1.022) e, con valori più contenuti, AOU Meyer (88). L'Area Vasta Nord-Ovest contribuisce in modo significativo al totale regionale, con AOU Pisana (701 segnalazioni) e AUSL Toscana Nord-Ovest (577). Nell'Area Vasta Sud-Est si osserva una maggiore variabilità interna, con AOU Senese (578 segnalazioni) e AUSL Toscana Sud-Est (140). A completamento del quadro, si aggiungono 461 segnalazioni provenienti da EudraVigilance.
Complessivamente, il quadro del 2025 appare coerente con l'evoluzione osservata negli ultimi anni: dopo l'incremento registrato nel 2021 e la successiva riduzione, i livelli di segnalazione risultano oggi stabilizzati su valori elevati, espressione di una partecipazione consolidata da parte delle strutture regionali.

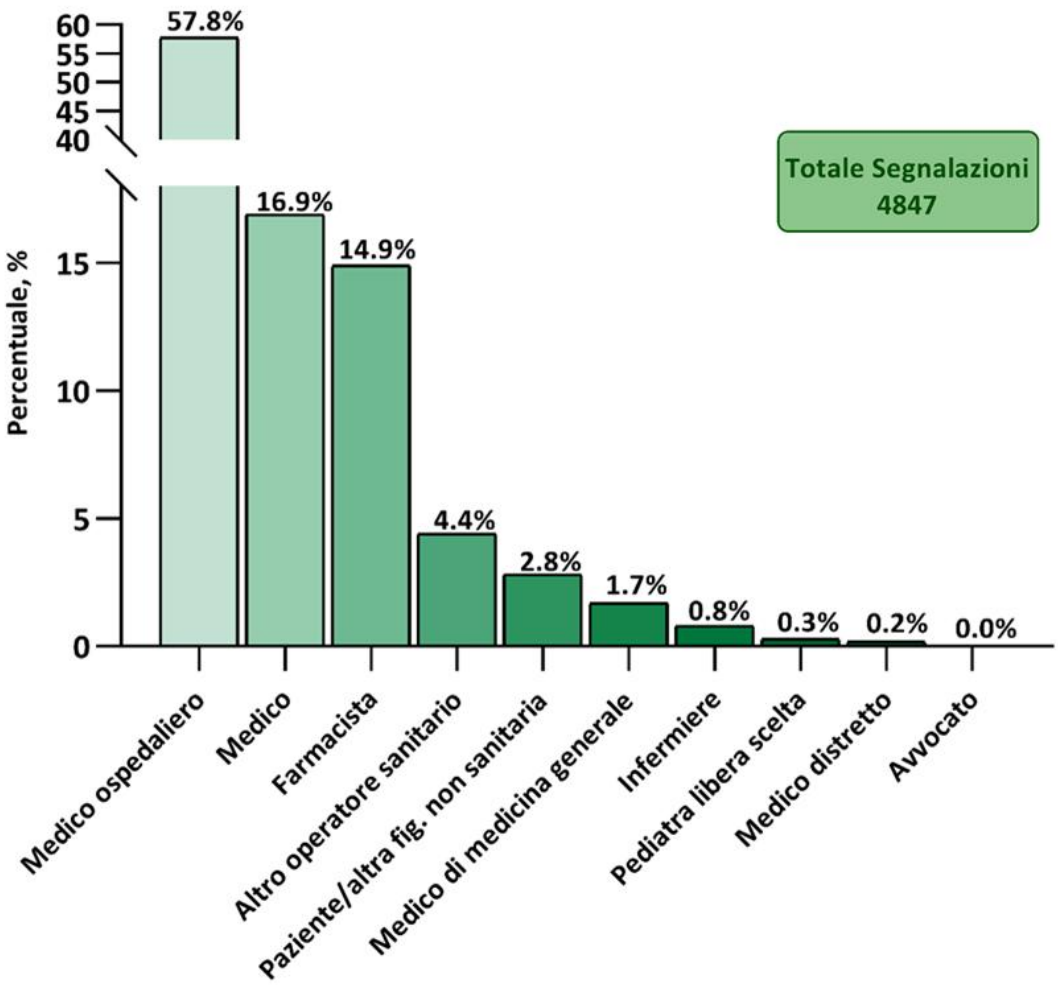
FIGURA 3 DISTRIBUZIONE TERRITORIALE DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA INSERITE DALLE DIVERSE STRUTTURE SANITARIE NEL 2025 RELATIVE ALLA REGIONE TOSCANA



La distribuzione per qualifica del segnalatore (**Figura 4**) mostra che la maggior parte delle segnalazioni proviene dai medici ospedalieri, pari al 57,8% del totale. Seguono i medici, con il 16,9%, e i farmacisti, con il 14,9%. Le altre categorie contribuiscono in misura più limitata: altri operatori sanitari 4,4%, pazienti o persone non appartenenti a professioni sanitarie 2,8%, medici di medicina generale 1,7% e infermieri 0,8%. Percentuali inferiori all'1% si osservano per pediatri di libera scelta, medici distrettuali e altre figure non sanitarie. Il dato evidenzia una partecipazione ancora fortemente concentrata in ambito medico, in particolare ospedaliero. Questo elemento conferma l'importanza dei contesti specialistici e ospedalieri nella rilevazione delle sospette reazioni avverse, ma suggerisce anche la necessità di rafforzare il coinvolgimento di altre figure e setting assistenziali. In particolare, appare opportuno valorizzare maggiormente il contributo degli infermieri, che sono spesso direttamente coinvolti nell'osservazione del paziente e possono intercettare precocemente

manifestazioni cliniche rilevanti, soprattutto nei percorsi assistenziali continuativi. Analogamente, il ruolo dei farmacisti, e in particolare dei farmacisti operanti nelle farmacie convenzionate, potrebbe rappresentare un ambito di ulteriore sviluppo. La farmacia territoriale costituisce infatti un punto di accesso diretto e frequente per il cittadino, anche al di fuori del contesto ospedaliero o ambulatoriale, e può favorire l'emersione di eventi avversi non sempre portati all'attenzione del medico. In questa prospettiva, iniziative formative e strumenti di supporto alla segnalazione potrebbero contribuire a rendere più sistematico il contributo della rete territoriale. Infine, la quota di segnalazioni provenienti da pazienti o cittadini rimane limitata. Pur con le necessarie cautele interpretative, questo dato richiama l'importanza di promuovere una maggiore consapevolezza sul valore della segnalazione spontanea anche da parte della popolazione generale. Il coinvolgimento dei cittadini non sostituisce la valutazione degli operatori sanitari, ma può integrare il sistema di farmacovigilanza, soprattutto per eventi percepiti nella vita quotidiana e per aspetti legati alla tollerabilità, all'aderenza e all'impatto dei medicinali sull'esperienza del paziente.

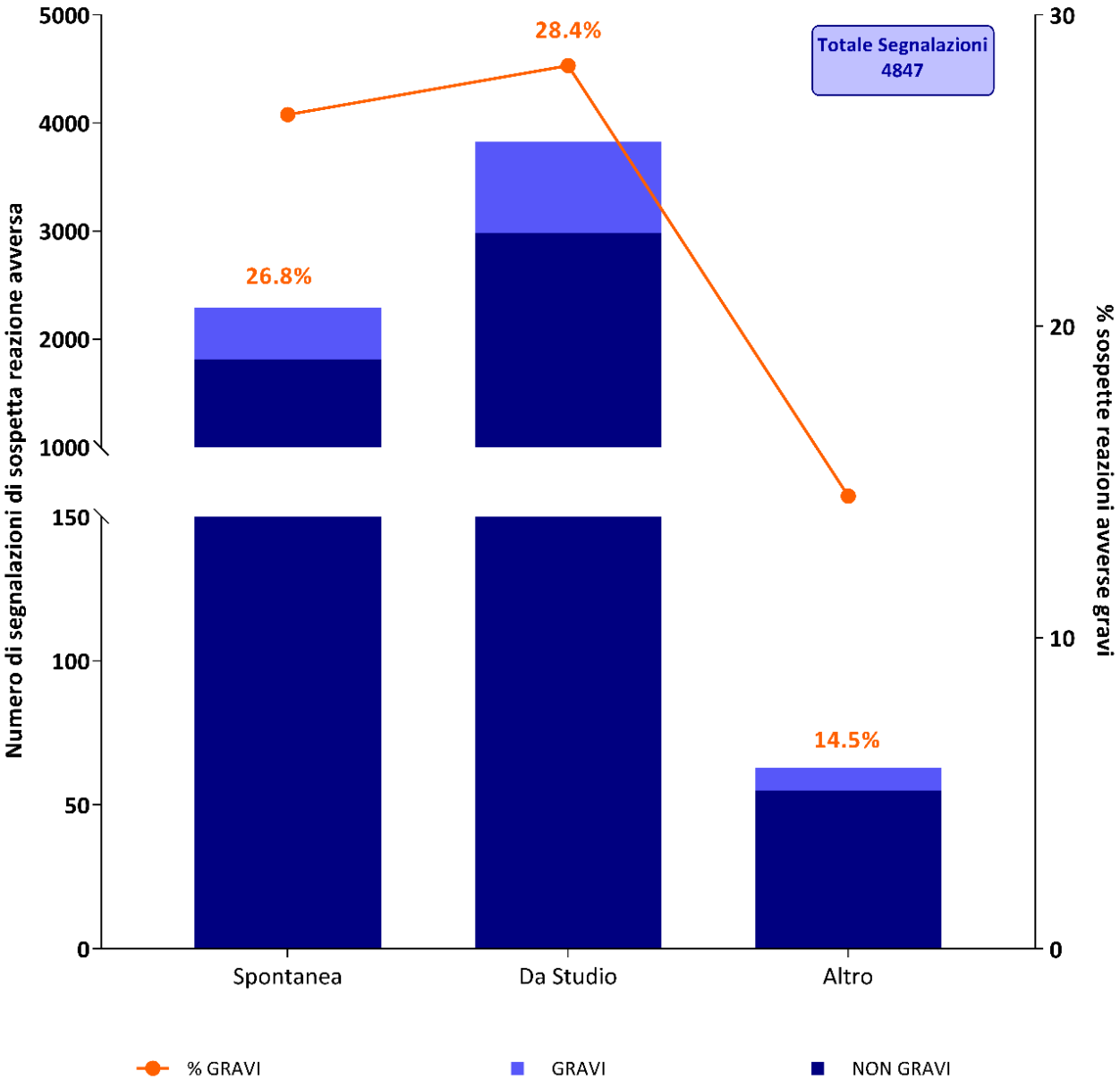
FIGURA 4 DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA PER FONTE PRIMARIA IN TOSCANA NEL 2025



Nel 2025, nella Regione Toscana sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza 4.847 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, di cui 1.339 (27,63%) classificate come gravi. In base alla fonte di segnalazione, 2.982 casi (61,52%) risultano da studio, con 846 (28,4%)

segnalazioni gravi. Le segnalazioni spontanee sono pari a 1.810 (37,34%), di cui 485 (26,8%) gravi. La categoria "altro" comprende 55 segnalazioni (1,13%), con 8 (14,5%) gravi (**Figura 5**).

FIGURA 5 DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA RELATIVE ALLA REGIONE TOSCANA DEL 2025 PER LIVELLO DI GRAVITÀ E SUDDIVISE IN BASE ALLA FONTE DI SEGNALAZIONE

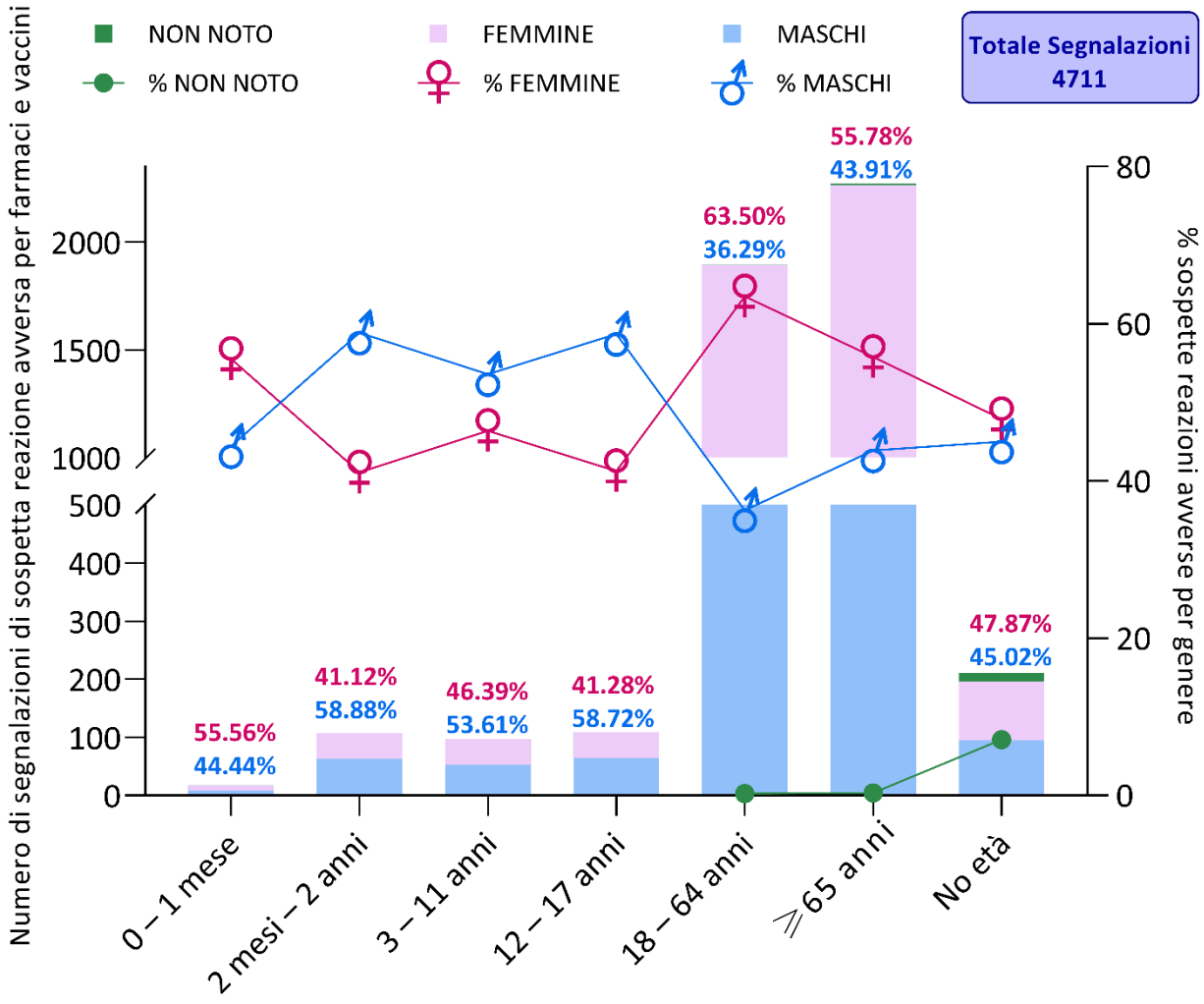


Per quanto riguarda la distribuzione per sesso (**Figura 6**), si osserva una prevalenza complessiva delle segnalazioni nelle femmine (n=2.736) rispetto ai maschi (n=1.949), mentre i casi a sesso non definito risultano limitati (n=26). Tale andamento è particolarmente evidente nelle fasce di età adulta e anziana, in cui la componente femminile risulta maggiormente rappresentata.

Al contrario, nelle fasce pediatriche e adolescenziali si rileva una maggiore frequenza di segnalazioni nei soggetti di sesso maschile, evidenziando una diversa distribuzione rispetto alle classi di età più avanzate. Nel complesso, i dati mostrano una netta concentrazione delle segnalazioni nelle fasce di

età più elevate, accompagnata da una prevalenza del sesso femminile, con un'inversione del rapporto tra i sessi nelle età più giovani.

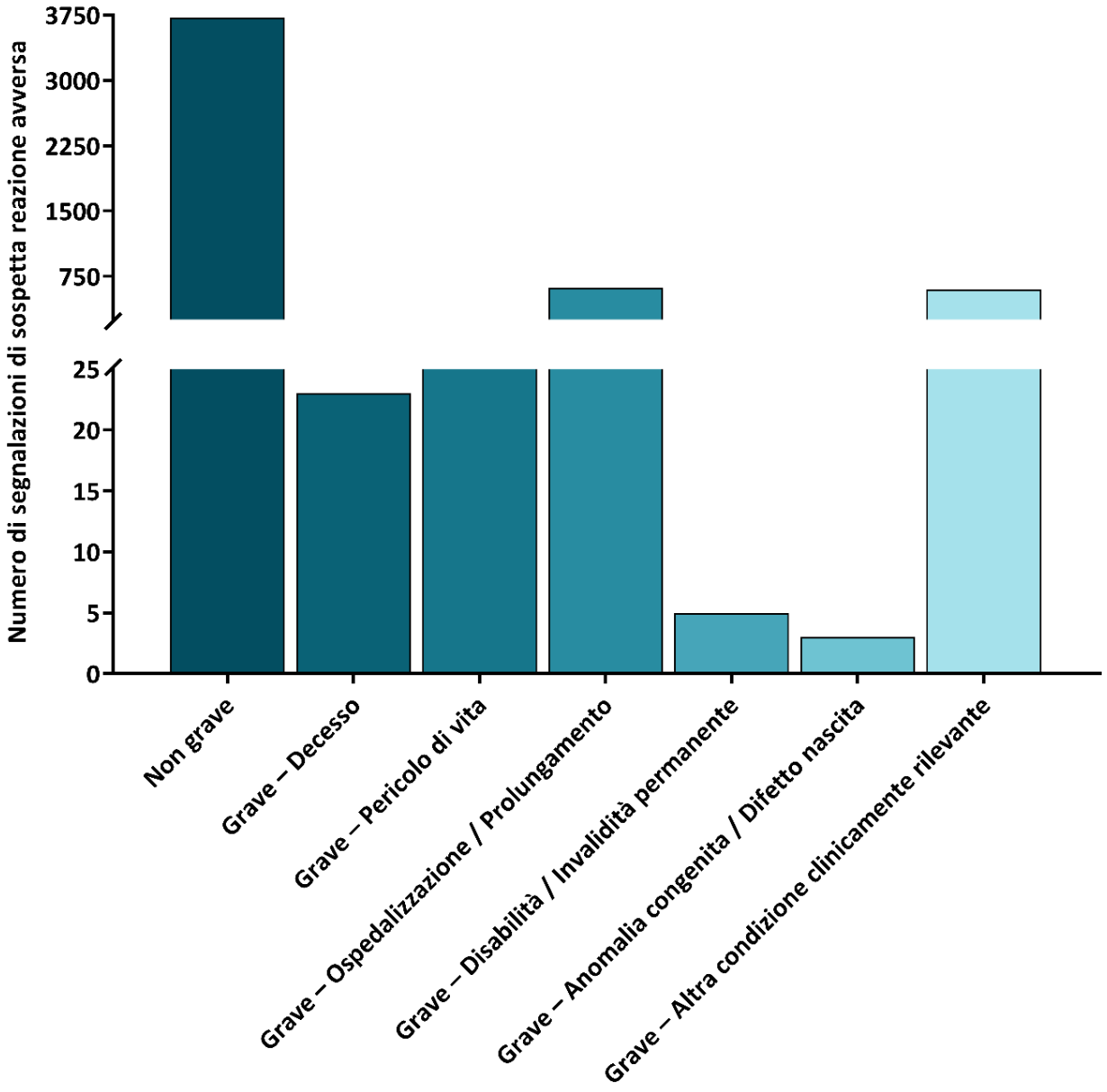
FIGURA 6 DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA SUDDIVISE PER FASCIA DI ETÀ E GENERE



La distribuzione delle segnalazioni per livello di gravità (**Figura 7**) mostra una prevalenza di casi non gravi, pari a 3.724 su un totale di 5.063 conteggi, corrispondenti al 73,5%. Tra le segnalazioni gravi, la categoria più rappresentata è l'ospedalizzazione o il prolungamento del ricovero, con 614 casi (12,2%), seguita dalle condizioni clinicamente rilevanti, con 595 casi (11,7%), e dai casi classificati come pericolo di vita, pari a 99 (1,9%). Le segnalazioni con esito fatale sono 23, mentre risultano meno frequenti i casi di disabilità o invalidità permanente (5) e di anomalie congenite o difetti alla nascita (3), tutti con percentuali inferiori all'1%. Si precisa che il totale di 5.063 non corrisponde al numero di schede RNF univoche, ma al numero complessivo dei conteggi per livello di gravità. Questo perché una stessa scheda può contenere più reazioni e queste possono avere una diversa classificazione di gravità. Ad esempio, nella stessa scheda può essere riportata una reazione non grave e, contemporaneamente, una reazione grave che ha comportato ospedalizzazione. In questi casi, la scheda è una sola, ma viene conteggiata in più categorie.

Inoltre, una stessa reazione grave può essere associata a più criteri di gravità, ad esempio ospedalizzazione e pericolo di vita. Nel dettaglio, 4.637 schede risultano presenti una sola volta, 201 schede risultano conteggiate due volte e 8 schede risultano conteggiate tre volte. Per questo motivo, il totale dei conteggi per gravità è pari a 5.063, pur riferendosi a un numero inferiore di schede RNF effettivamente distinte.

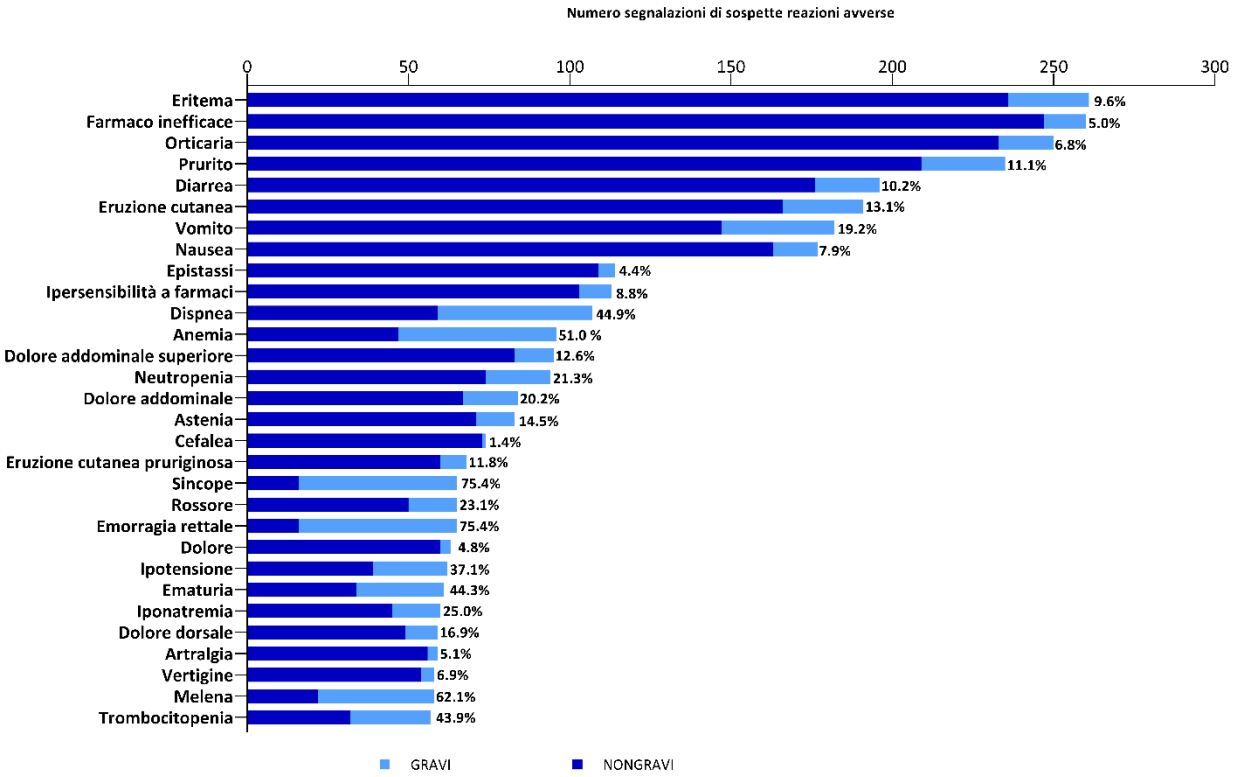
FIGURA 7 DISTRIBUZIONI DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA PER LIVELLO DI GRAVITÀ IN TOSCANA NEL 2025



Nel 2025, l'analisi delle reazioni avverse maggiormente segnalate evidenzia come le prime trenta ADR siano rappresentate prevalentemente da manifestazioni cutanee, gastrointestinali ed eventi sistemici (**Figura 8**). Tra le più frequenti si osservano eritema (261; 3,3%; 25 gravi, 9,6%), farmaco inefficace (260; 3,3%; 13 gravi, 5,0%), orticaria (250; 3,2%; 17 gravi, 6,8%) e prurito (235; 3,0%; 26 gravi, 11,1%). Seguono diarrea (196; 2,5%; 20 gravi, 10,2%), eruzione cutanea (191; 2,4%; 25 gravi, 13,1%), vomito (182; 2,3%; 35 gravi, 19,2%) e nausea (177; 2,3%; 14 gravi, 7,9%). Con frequenze

inferiori si collocano epistassi (114; 1,5%; 5 gravi, 4,4%), ipersensibilità a farmaci (113; 1,4%; 10 gravi, 8,8%) e dispnea (107; 1,4%; 48 gravi, 44,9%). Tra le ulteriori ADR si includono anemia (96; 1,2%; 49 gravi, 51,0%), dolore addominale superiore (95; 1,2%; 12 gravi, 12,6%), neutropenia (94; 1,2%; 20 gravi, 21,3%), dolore addominale (84; 1,1%; 17 gravi, 20,2%), astenia (83; 1,1%; 12 gravi, 14,5%), cefalea (74; 0,9%; 1 grave, 1,4%) ed eruzione cutanea pruriginosa (68; 0,9%; 8 gravi, 11,8%). Completano il quadro sincope (65; 0,8%; 49 gravi, 75,4%), rossore (65; 0,8%; 15 gravi, 23,1%), emorragia rettale (65; 0,8%; 49 gravi, 75,4%), dolore (63; 0,8%; 3 gravi, 4,8%), ipotensione (62; 0,8%; 23 gravi, 37,1%) ed ematuria (61; 0,8%; 27 gravi, 44,3%).

FIGURA 8 DISTRIBUZIONE DELLE PRIME 30 REAZIONI AVVERSE MAGGIORMENTE SEGNALATE IN TOSCANA NEL 2025



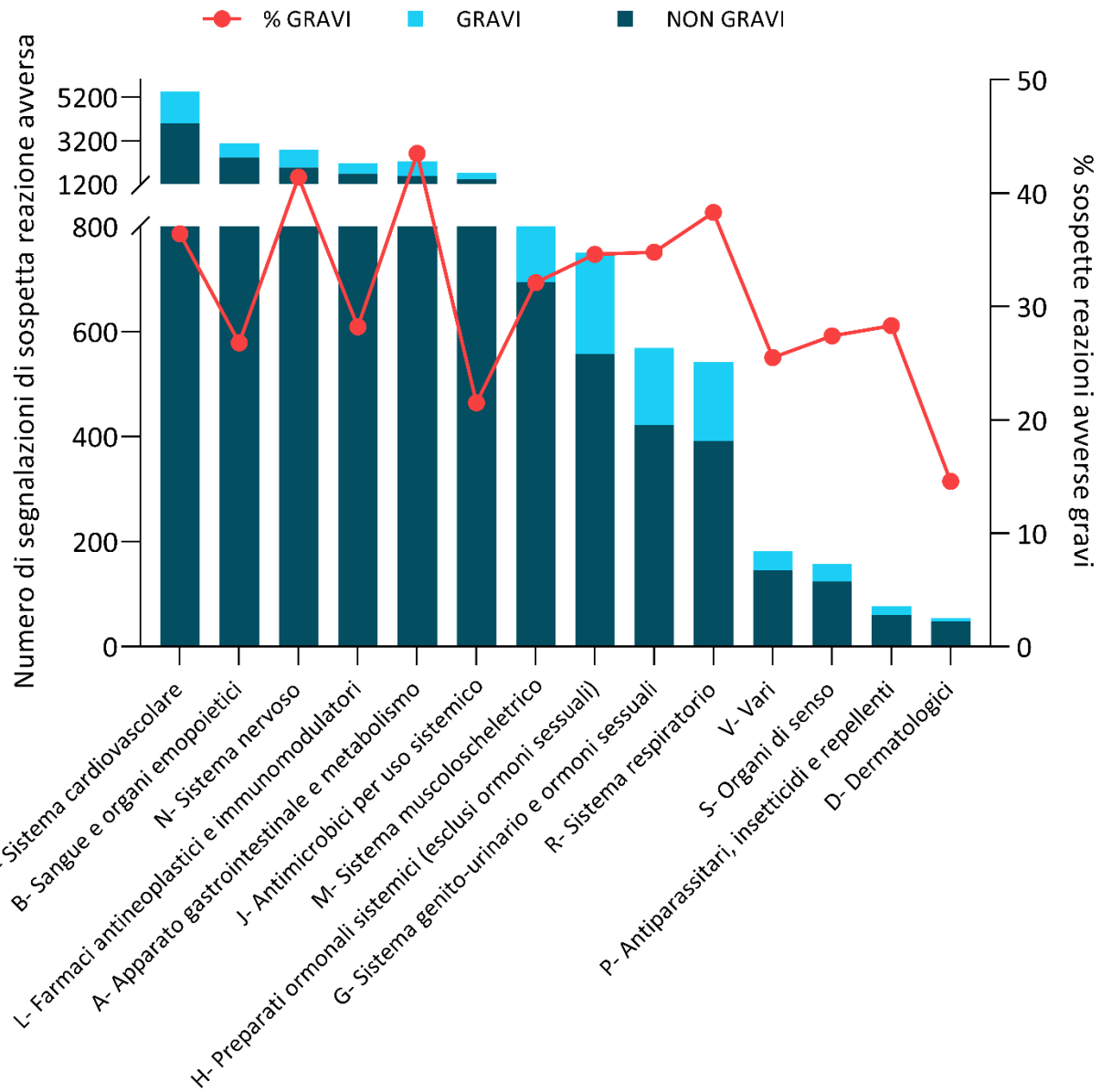
Nel 2025, il maggior numero di segnalazioni è risultato associato ai farmaci appartenenti alla classe ATC "C - sistema cardiovascolare", con 3.998 segnalazioni (25,7% del totale). Seguono la classe "B - sangue e organi emopoietici" con 2.437 segnalazioni (15,7%) e la classe "N - sistema nervoso" con 1.968 segnalazioni (12,7%). Con frequenze progressivamente inferiori si collocano le classi "L - farmaci antineoplastici e immunomodulatori" (1.684 segnalazioni; 10,8%), "A - apparato gastrointestinale e metabolismo" (1.575; 10,1%) e "J - antimicrobici per uso sistemico" (1.426; 9,2%).

Le restanti classi ATC presentano una quota inferiore al 5%: "M - sistema muscoloscheletrico" con 694 segnalazioni (4,5%), "H - preparati ormonali sistemici (esclusi ormoni sessuali)" con 558 (3,6%), "G - sistema genito-urinario e ormoni sessuali" con 422 (2,7%) e "R - sistema respiratorio" con 392 (2,5%). Quote residuali si osservano per le classi "V - vari" (145; 0,9%), "S - organi di senso" (124; 0,8%), "P - antiparassitari, insetticidi e repellenti" (60; 0,4%) e "D - dermatologici" (48; 0,3%).

Per quanto riguarda la gravità, la proporzione più elevata di casi gravi si registra nella classe "A -

apparato gastrointestinale e metabolismo" (685 casi; 43,5%), seguita da "N - sistema nervoso" (814; 41,4%) e "R - sistema respiratorio" (150; 38,3%). Valori relativamente elevati si osservano anche per "C - sistema cardiovascolare" (1.455; 36,4%), "H - preparati ormonali sistemici" (193; 34,6%) e "G - sistema genito-urinario e ormoni sessuali" (147; 34,8%). Le altre classi presentano percentuali inferiori, fino al valore minimo rilevato per la classe "D - dermatologici" (7 casi; 14,6%) (**Figura 9**).

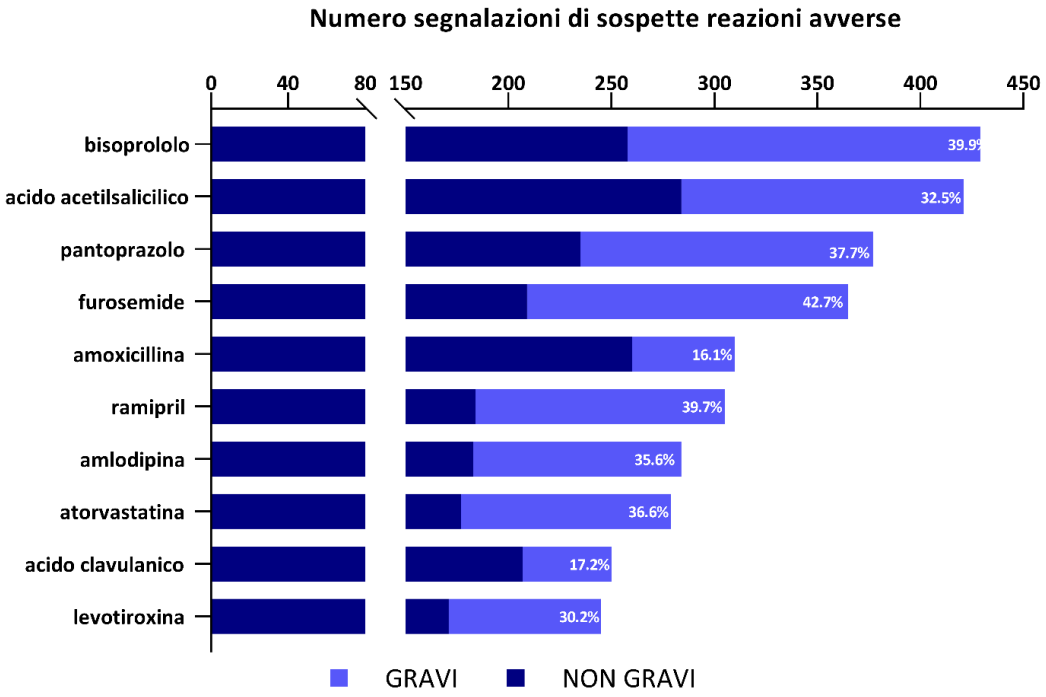
FIGURA 9 DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA PER CLASSE ATC



In linea con quanto osservato per le classi ATC, l'analisi dei singoli principi attivi evidenzia come le segnalazioni si concentrino prevalentemente su farmaci di uso consolidato nella pratica clinica. Nel 2025, il principio attivo più frequentemente segnalato è il bisoprololo, con 429 casi (2,8% del totale), seguito dall'acido acetilsalicilico con 421 segnalazioni (2,7%). Tra gli altri farmaci maggiormente coinvolti si collocano pantoprazolo (377; 2,4%) e furosemide (365; 2,4%), seguiti da amoxicillina (310; 2,0%) e ramipril (305; 2,0%). Frequenze rilevanti si osservano inoltre per amlodipina (284; 1,8%), atorvastatina (279; 1,8%), acido clavulanico (250; 1,6%) e levotiroxina (245; 1,6%).

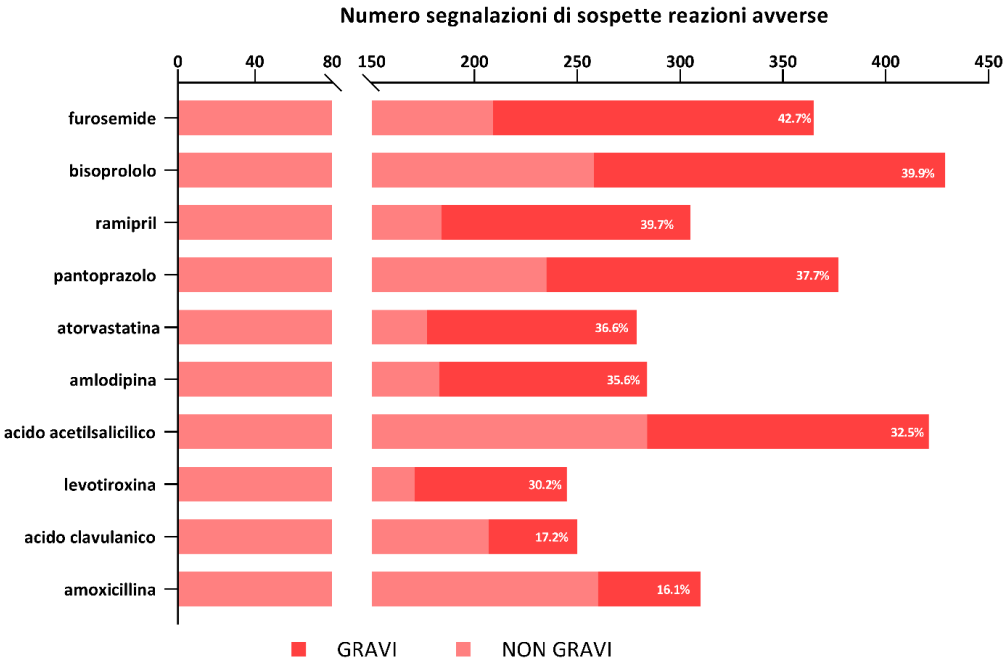
Percentuali più contenute si rilevano infine per acido clavulanico (43 su 250; 17,2%) e amoxicillina (50 su 310; 16,1%) (**Figura 10**).

FIGURA 10 PRINCIPI ATTIVI MAGGIORMENTE SEGNALATI (PRIMI 10) PER TUTTE LE CLASSI ATC



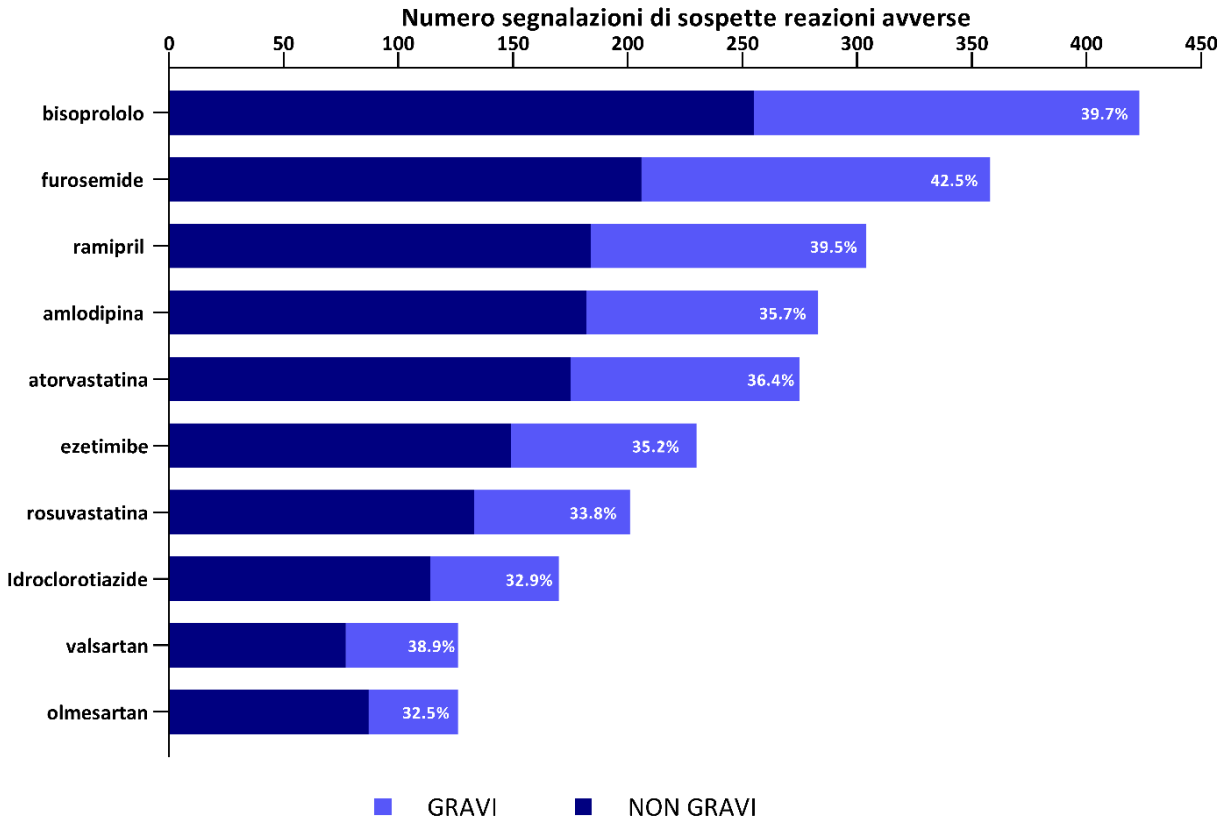
In termini di gravità, le percentuali più elevate di casi gravi si osservano per furosemide (156 casi su 365; 42,7%), bisoprololo (171 su 429; 39,9%) e ramipril (122 su 305; 39,9%). Valori lievemente inferiori si registrano per pantoprazolo (142 su 377; 37,7%), atorvastatina (102 su 279;36,6%) e amlodipina (101 su 284; 35,6%). Per l'acido acetilsalicilico si osservano 137 casi gravi su 421. L'analisi dei singoli principi attivi può essere ulteriormente contestualizzata attraverso la classificazione ATC, che consente di leggere le segnalazioni non solo in relazione al singolo farmaco, ma anche all'interno della classe terapeutica di appartenenza (**Figura 11**).

FIGURA 11 PRINCIPI ATTIVI CON PERCENTUALI DI GRAVITÀ PIÙ ELEVATE (PRIMI 10) PER TUTTE LE CLASSI ATC



In questa prospettiva, l'approfondimento è stato concentrato sulle classi ATC C, N, J, B e L, selezionate in quanto particolarmente rilevanti per numerosità delle segnalazioni, diffusione d'uso e impatto clinico. Queste classi comprendono infatti farmaci ampiamente utilizzati nella pratica clinica, spesso in popolazioni fragili o esposte a trattamenti cronici e complessi: farmaci cardiovascolari, farmaci attivi sul sistema nervoso, antimicrobici per uso sistemico, farmaci del sangue e degli organi emopoietici, antineoplastici e immunomodulatori. L'analisi per classe ATC permette quindi di individuare ambiti terapeutici nei quali la segnalazione assume particolare rilevanza, sia per il volume di utilizzo sia per la possibile gravità o complessità delle reazioni osservate. Di seguito, la **figura 12** riporta la distribuzione delle segnalazioni relative alla classe ATC C, che comprende i farmaci del sistema cardiovascolare. In questo gruppo, il maggior numero di segnalazioni riguarda bisoprololo, con 423 casi, pari al 10,2% del totale delle segnalazioni della classe.

FIGURA 12 PRINCIPI ATTIVI MAGGIORMENTE SEGNALATI APPARTENENTI ALLA CLASSE ATC C - SISTEMA CARDIOVASCOLARE



Seguono furosemide, con 358 segnalazioni (8,9%), ramipril, con 304 casi (7,6%), e amlodipina, con 283 segnalazioni (7,1%). Nel complesso, i principi attivi più rappresentati appartengono a classi terapeutiche di ampio impiego nella pratica clinica, quali beta-bloccanti, diuretici, ACE-inibitori, calcio-antagonisti, sartani e farmaci ipolipemizzanti. Questo andamento riflette verosimilmente l'elevata esposizione della popolazione a trattamenti cardiovascolari, spesso utilizzati in modo cronico e in pazienti con età avanzata, comorbidità e terapie concomitanti.

Tra gli altri principi attivi maggiormente segnalati si osservano atorvastatina, con 275 casi (6,9%), ezetimibe, con 230 (5,7%), rosuvastatina, con 201 (5,0%), e idroclorotiazide, con 170 segnalazioni (4,2%). La presenza, tra i primi principi attivi, sia di farmaci antipertensivi sia di farmaci ipolipemizzanti conferma il peso rilevante dell'area cardiovascolare nella segnalazione di sospette reazioni avverse, anche in relazione alla diffusione d'uso di questi medicinali nella popolazione generale.

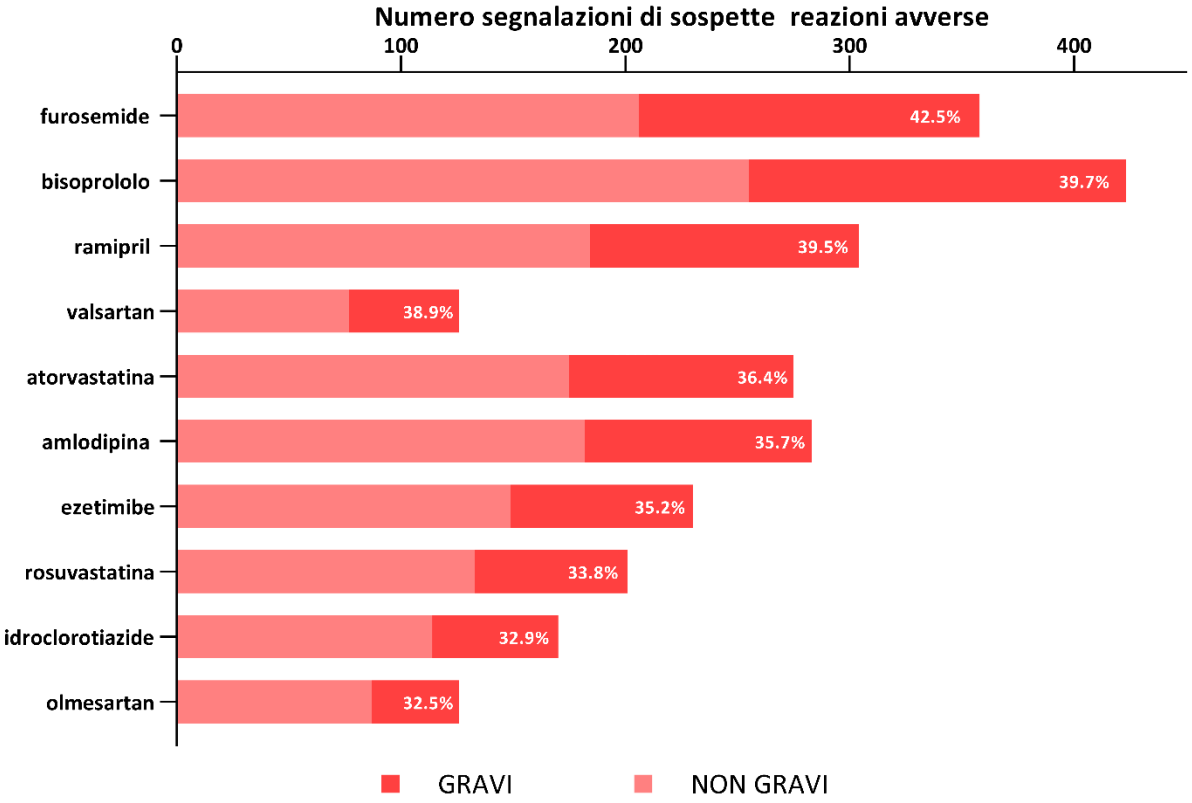
Tra i principi attivi della classe ATC C, le percentuali più elevate di segnalazioni gravi (**Figura 13**) si osservano per furosemide, con 152 casi gravi pari al 42,5%, bisoprololo, con 168 casi gravi pari al 39,7%, ramipril, con 120 casi gravi pari al 39,5%, e valsartan, con 49 casi gravi pari al 38,9%.

Percentuali leggermente inferiori si rilevano per atorvastatina, con 100 casi gravi pari al 36,4%, amlodipina, con 101 casi gravi pari al 35,7%, ed ezetimibe, con 81 casi gravi pari al 35,2%. Quote più contenute si osservano invece per rosuvastatina, idroclorotiazide e olmesartan.

Nel complesso, la proporzione di segnalazioni gravi appare abbastanza omogenea tra i principali

principi attivi considerati, con valori generalmente compresi tra circa un terzo e poco oltre il 40% delle segnalazioni.

FIGURA 13 PRINCIPI ATTIVI CON PERCENTUALI DI GRAVITÀ PIÙ ELEVATE (PRIMI 10) APPARTENENTI ALLA CLASSE ATC C - SISTEMA CARDIOVASCOLARE

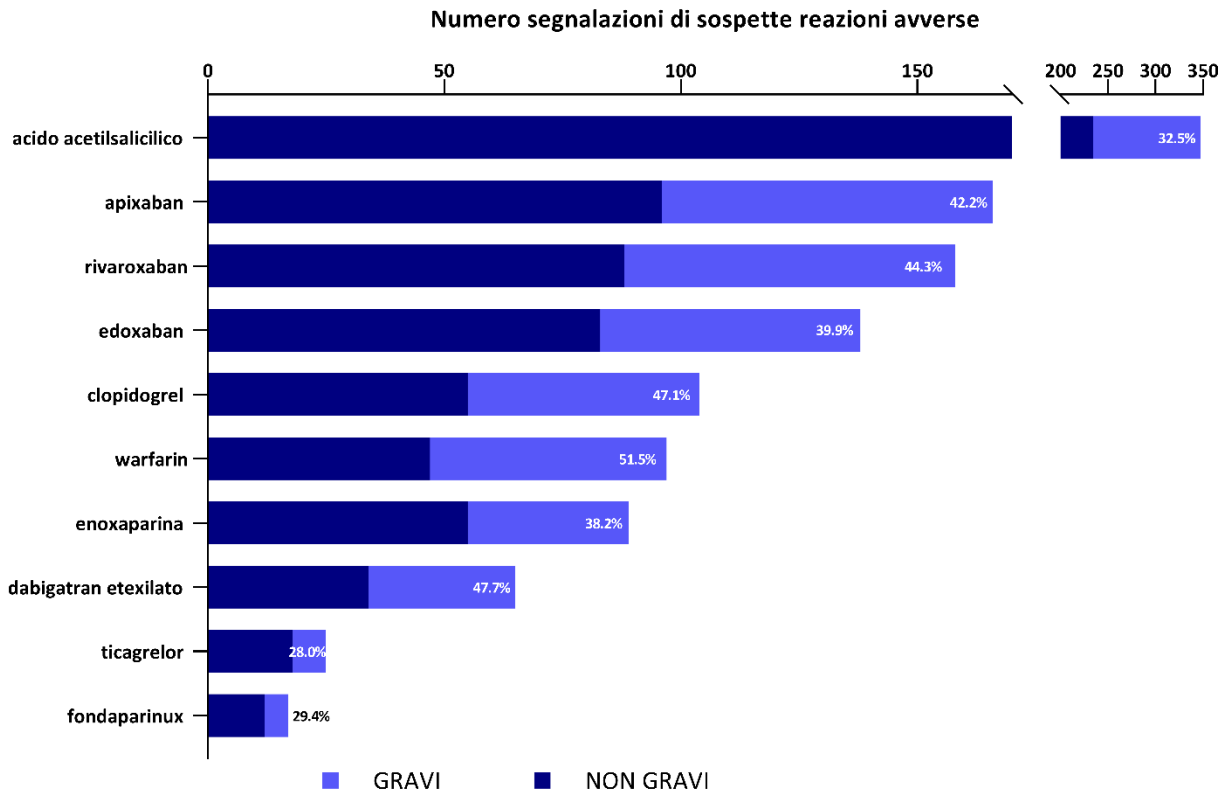


Per la classe ATC B, relativa ai farmaci del sangue e degli organi emopoietici (**Figura 14**), il maggior numero di segnalazioni riguarda l'acido acetilsalicilico, con 348 casi, pari al 22,1% del totale della classe. Seguono apixaban, con 166 segnalazioni (10,5%), e rivaroxaban, con 158 segnalazioni (10,0%). Tra gli altri principi attivi maggiormente rappresentati si osservano edoxaban, con 138 casi (8,8%), clopidogrel, con 104 (6,6%), warfarin, con 97 (6,1%), ed enoxaparina, con 89 segnalazioni (5,7%).

Nel complesso, la distribuzione delle segnalazioni nella classe ATC B appare concentrata soprattutto su farmaci antitrombotici, comprendenti antiaggreganti, anticoagulanti orali diretti, anticoagulanti antagonisti della vitamina K ed eparine a basso peso molecolare. Questo andamento è coerente con l'ampio utilizzo di questi medicinali nella prevenzione e nel trattamento degli eventi tromboembolici, spesso in pazienti anziani, fragili o con terapie concomitanti.

Con frequenza inferiore si collocano dabigatran etexilato, con 65 segnalazioni (4,1%), ticagrelor, con 25 (1,6%), e gli altri principi attivi della classe, ciascuno rappresentato da quote più contenute.

FIGURA 14 PRINCIPI ATTIVI MAGGIORMENTE SEGNALATI APPARTENENTI ALLA CLASSE ATC B - SANGUE E ORGANI EMOPOIETICI

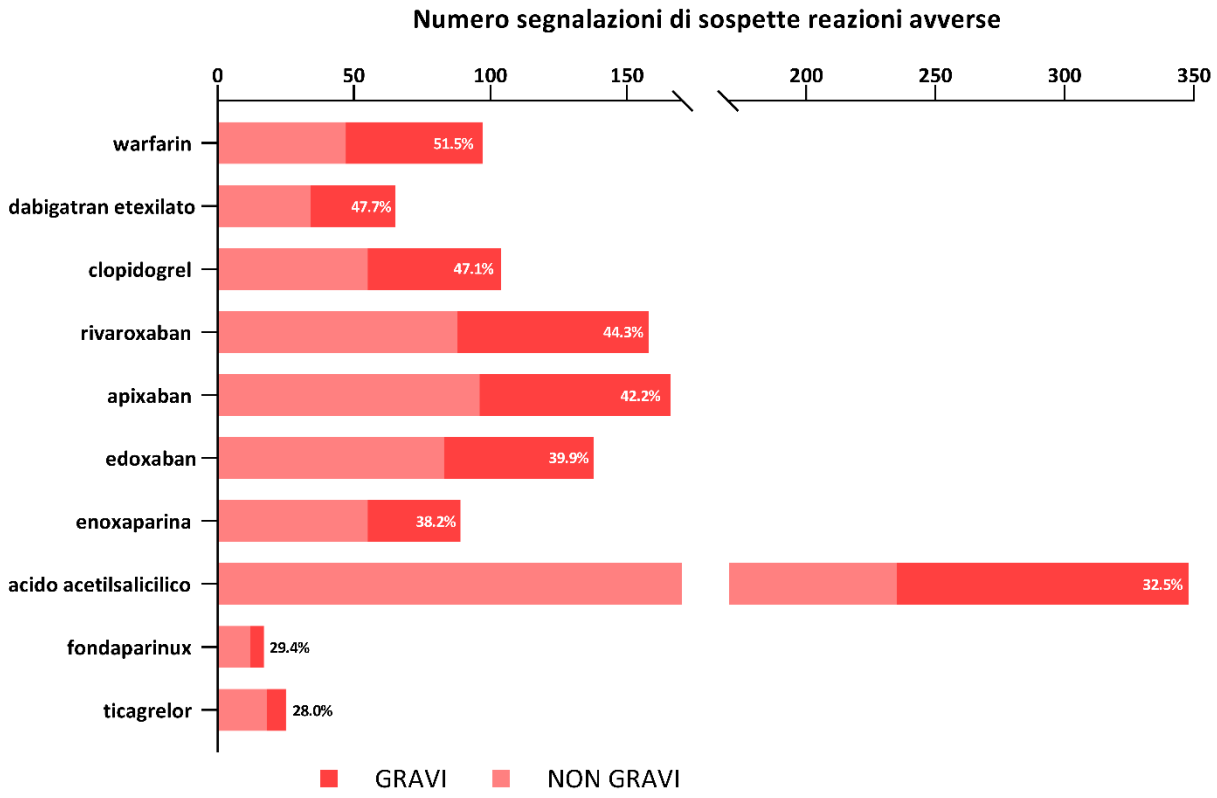


La figura relativa alla gravità delle segnalazioni mostra (**Figura 15**), per i principali principi attivi della classe ATC B, una quota di casi gravi variabile tra i diversi medicinali considerati. Per warfarin si osservano 50 casi gravi su 97 segnalazioni complessive, pari al 51,5%; per dabigatran etexilato 31 su 65 (47,7%); per rivaroxaban 70 su 158 (44,3%); per apixaban 70 su 166 (42,2%).

Per edoxaban i casi gravi sono 55 su 138 segnalazioni (39,9%), mentre per enoxaparina 34 su 89 (38,2%). L'acido acetilsalicilico, che rappresenta il principio attivo con il maggior numero complessivo di segnalazioni nella classe ATC B, presenta 113 casi gravi su 348 segnalazioni, pari al 32,5%. Per fondaparinux e ticagrelor si osservano rispettivamente 5 casi gravi su 17 segnalazioni (29,4%) e 7 su 25 (28,0%).

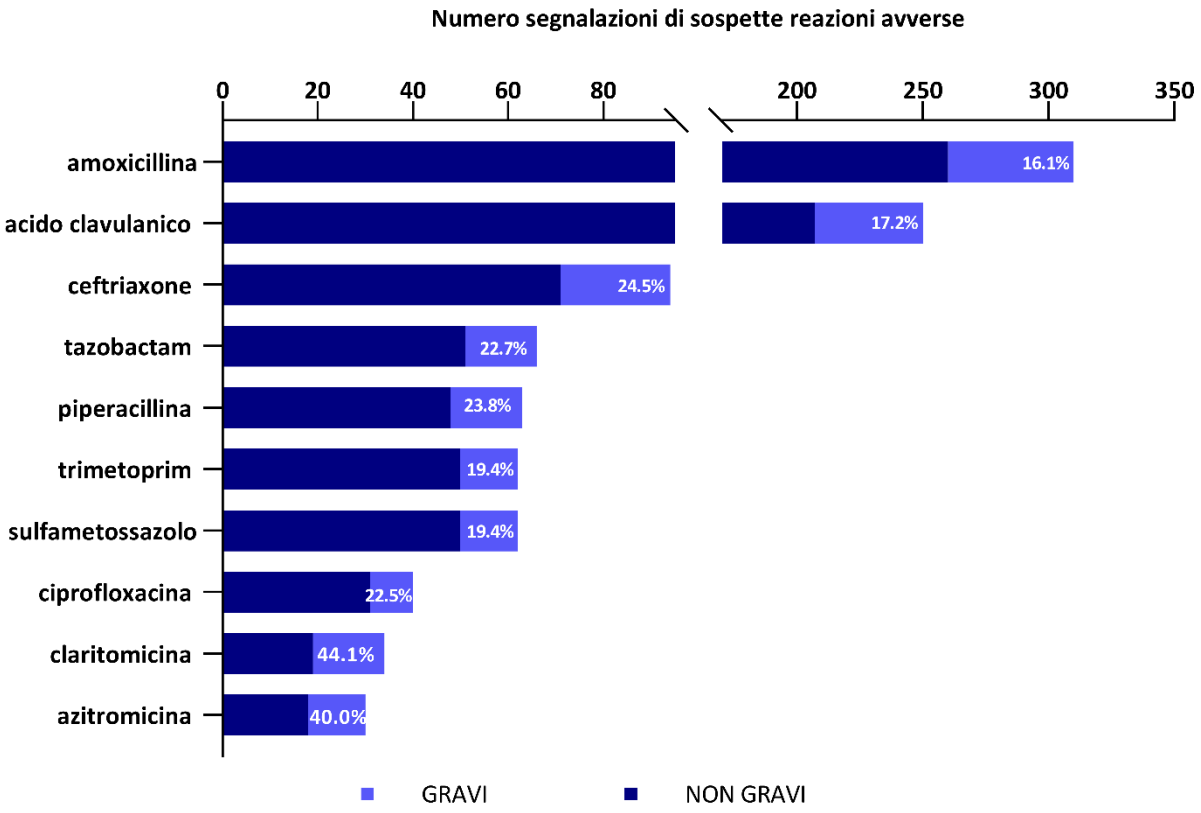
Nel complesso, la distribuzione conferma una presenza rilevante di segnalazioni gravi tra i farmaci antitrombotici, coerentemente con la tipologia di medicinali inclusi nella classe e con il profilo clinico dei pazienti in trattamento.

FIGURA 15 PRINCIPI ATTIVI CON PERCENTUALI DI GRAVITÀ PIÙ ELEVATE (PRIMI 10) APPARTENENTI ALLA CLASSE ATC B - SANGUE E ORGANI EMOPOIETICI



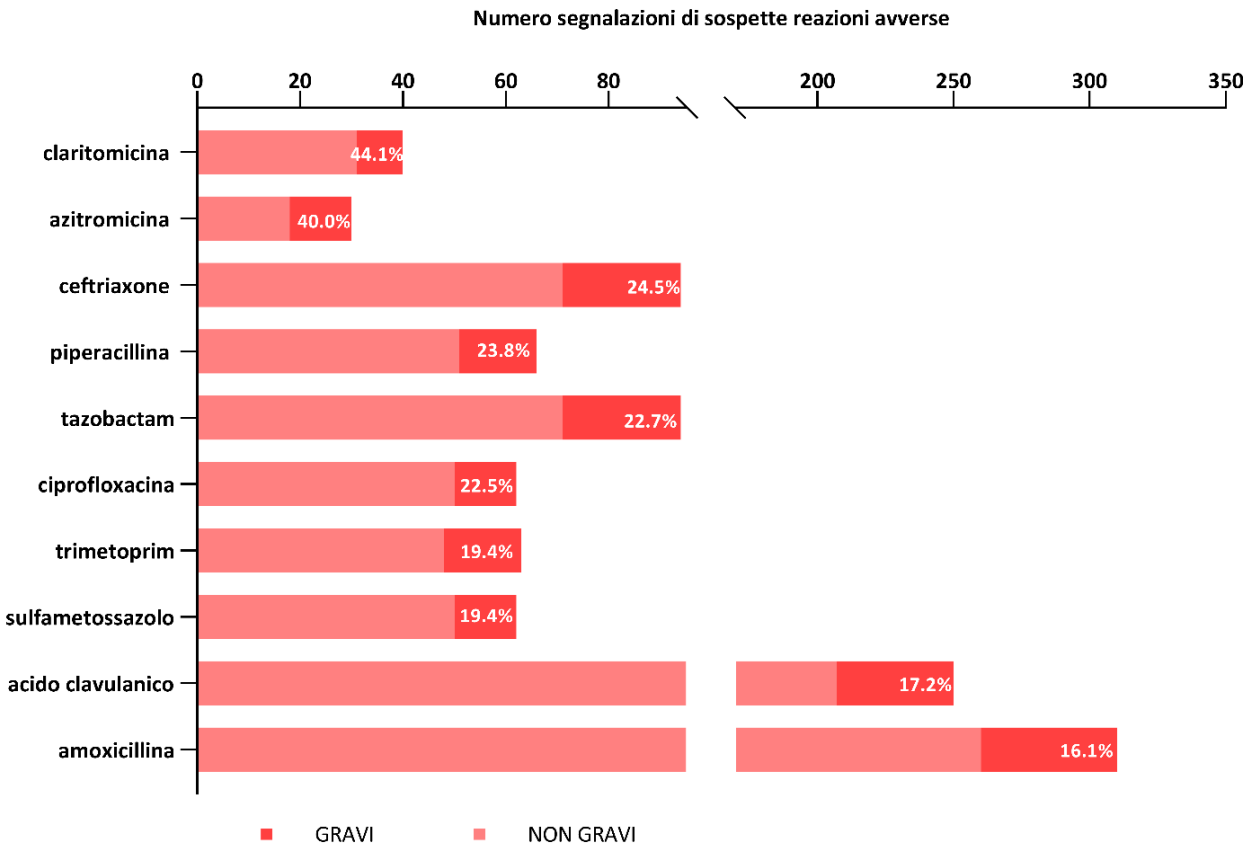
Per la classe ATC J (**Figura 16**), relativa agli antimicrobici per uso sistemico, il maggior numero di segnalazioni riguarda amoxicillina, con 310 casi, pari al 21,7% del totale della classe. Seguono acido clavulanico, con 250 segnalazioni (17,5%), tazobactam, con 66 (4,6%), e piperacillina, con 63 (4,4%). Tra gli altri principi attivi maggiormente rappresentati si osservano trimetoprim e sulfametossazolo, entrambi con 62 segnalazioni (4,4%), seguiti da ciprofloxacina, con 40 casi (2,8%), claritromicina, con 34 (2,4%), e azitromicina, con 30 segnalazioni (2,1%).
Nel complesso, la distribuzione delle segnalazioni nella classe ATC J appare concentrata soprattutto su antibiotici di ampio impiego nella pratica clinica, in particolare beta-lattamici e associazioni antibiotiche frequentemente utilizzate in ambito territoriale e ospedaliero. Il dato riflette verosimilmente sia la diffusione d'uso di questi medicinali sia la maggiore probabilità di intercettare e segnalare reazioni avverse associate a trattamenti antimicrobici di comune utilizzo.

FIGURA 16 PRINCIPI ATTIVI MAGGIORMENTE SEGNALATI APPARTENENTI ALLA CLASSE ATC J – ANTIMICROBICI PER USO SISTEMICO



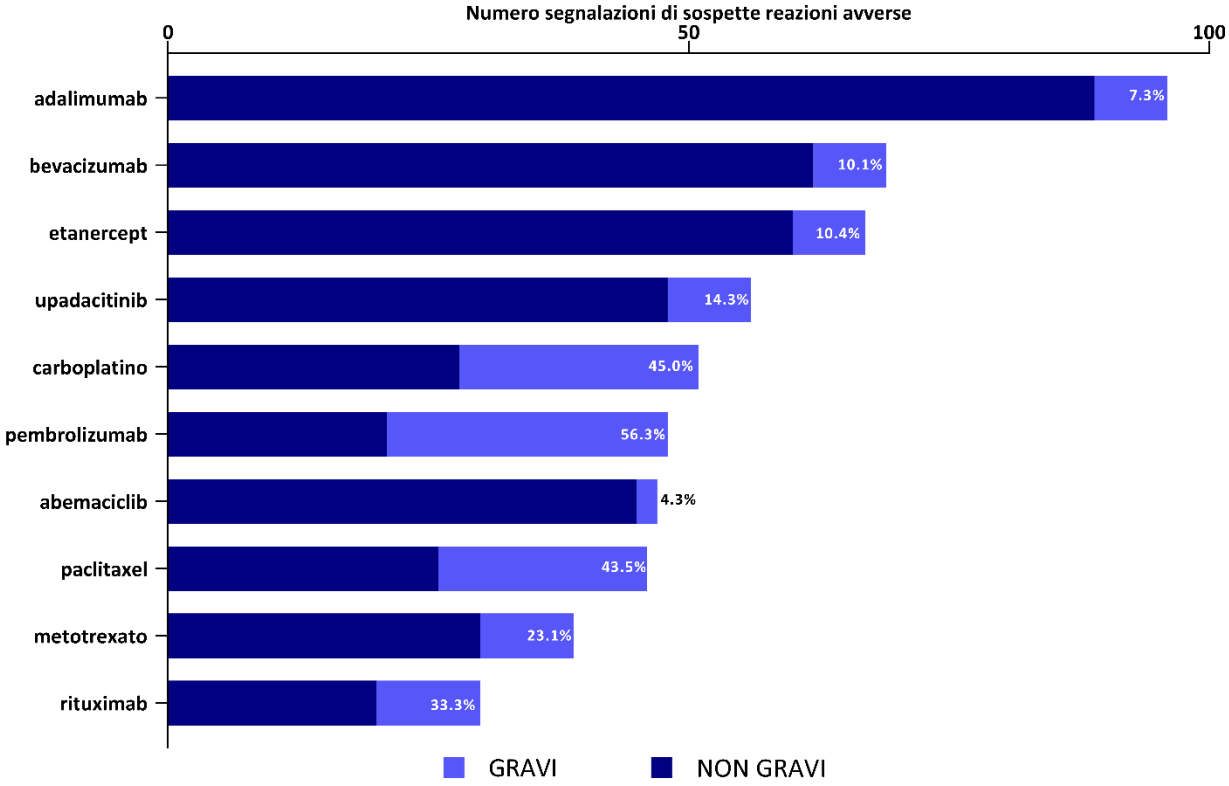
La **figura 17** riporta, per i principali principi attivi della classe ATC J, la quota di segnalazioni classificate come gravi. Per claritromicina si osservano 15 casi gravi su 34 segnalazioni complessive, pari al 44,1%, mentre per azitromicina i casi gravi sono 12 su 30, pari al 40,0%.
Per ceftriaxone si registrano 23 casi gravi su 94 segnalazioni (24,5%), per piperacillina 15 su 63 (23,8%) e per tazobactam 15 su 66 (22,7%). Percentuali simili si osservano per trimetoprim e sulfametossazolo, entrambi con 12 casi gravi su 62 segnalazioni (19,4%). Per acido clavulanico i casi gravi sono 43 su 250 (17,2%), mentre per amoxicillina 50 su 310 (16,1%).

FIGURA 17 PRINCIPI ATTIVI CON PERCENTUALI DI GRAVITÀ PIÙ ELEVATE, TRA I PRIMI 10 MAGGIORMENTE SEGNALATI, APPARTENENTI ALLA CLASSE ATC J – ANTIMICROBICI PER USO SISTEMICO



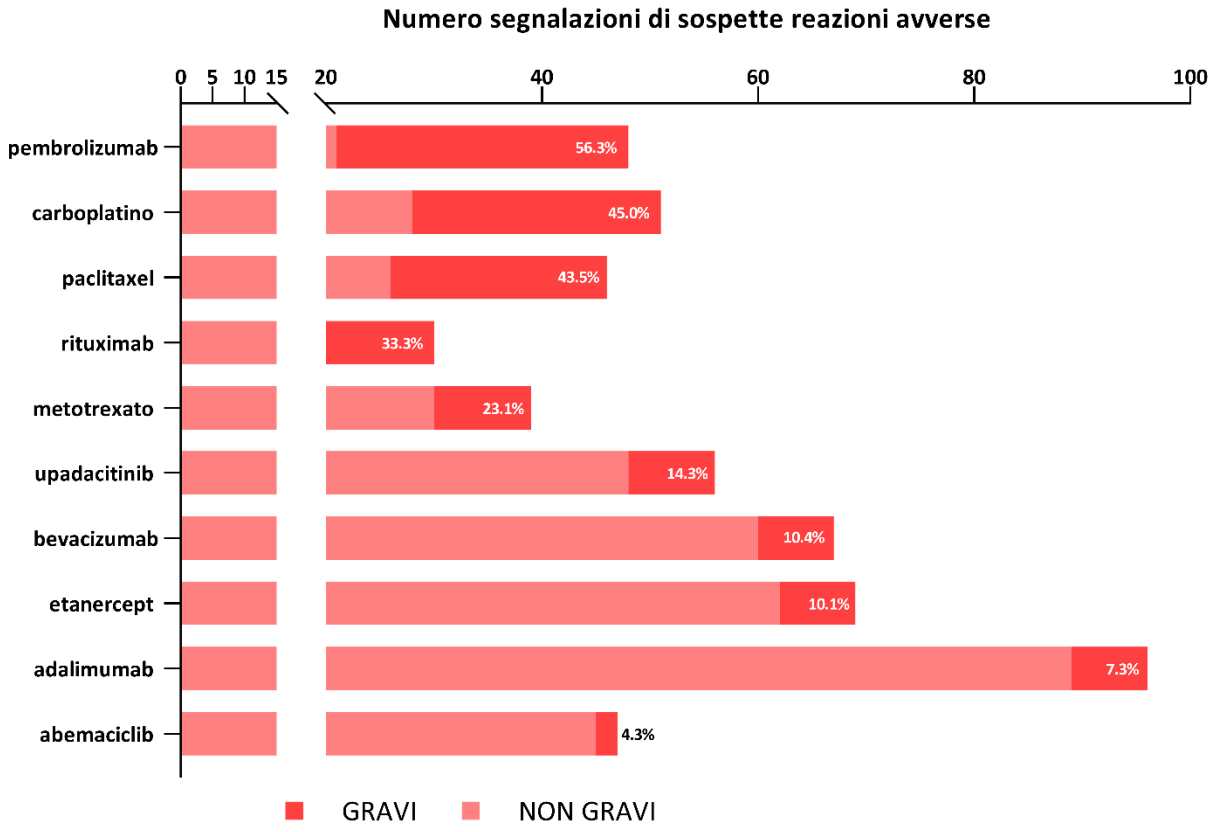
Per la classe ATC L (**Figura 18**), relativa ai farmaci antineoplastici e immunomodulatori, i primi dieci principi attivi per numero di segnalazioni risultano distribuiti tra diverse categorie terapeutiche. Il maggior numero di segnalazioni riguarda adalimumab, con 96 casi, pari al 5,7% del totale della classe, seguito da bevacizumab, con 69 segnalazioni (4,1%), etanercept, con 67 (4,0%), upadacitinib, con 56 (3,3%), e carboplatino, con 51 (3,0%).
Con percentuali inferiori al 3% si collocano pembrolizumab, con 48 segnalazioni (2,9%), abemaciclib, con 47 (2,8%), paclitaxel, con 46 (2,7%), metotrexato, con 39 (2,3%), e rituximab, con 30 segnalazioni (1,8%).

FIGURA 18 PRINCIPI ATTIVI MAGGIORMENTE SEGNALATI APPARTENENTI ALLA CLASSE ATC L – FARMACI ANTINEOPLASTICI E IMMUNOMODULATORI



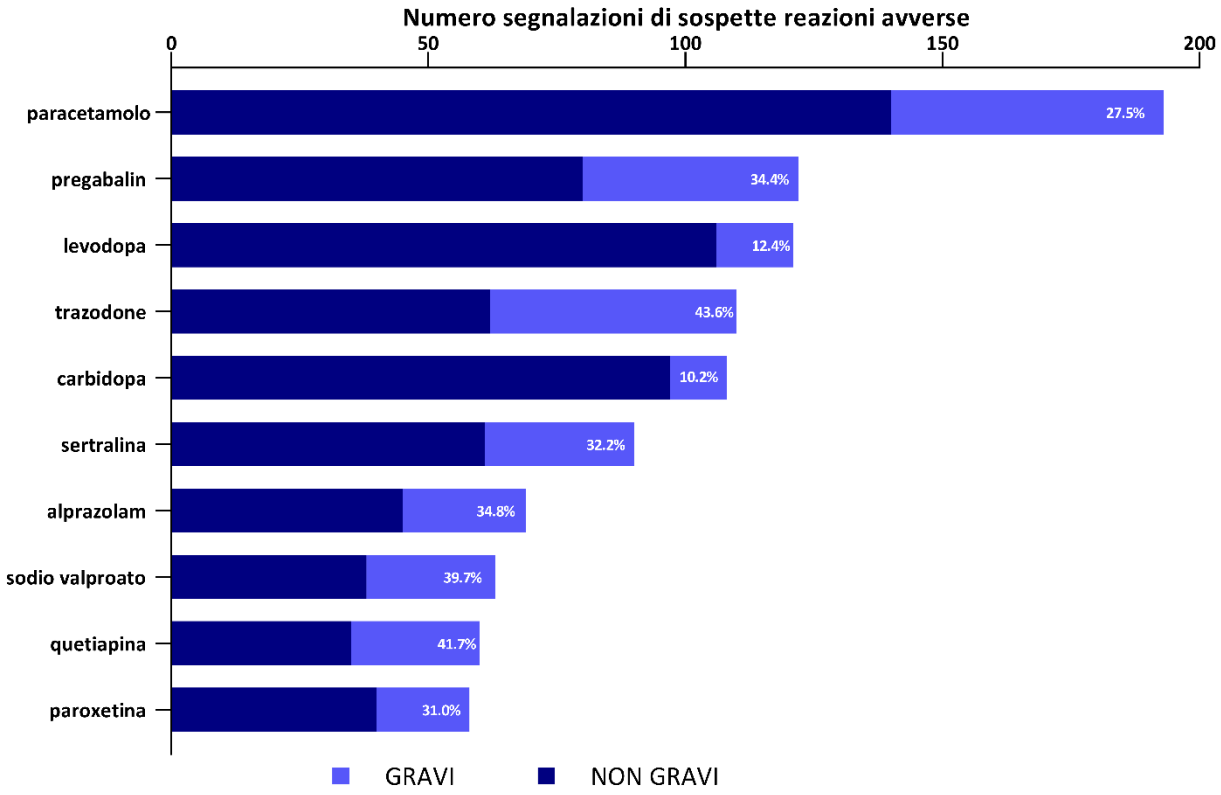
La **figura 19** riporta i principi attivi della classe ATC L con le percentuali più elevate di segnalazioni classificate come gravi. La quota maggiore si osserva per pembrolizumab, con 27 segnalazioni gravi pari al 56,3% del totale delle segnalazioni relative al principio attivo. Seguono carboplatino, con 23 casi gravi (45,0%), e paclitaxel, con 20 casi gravi (43,5%). Per rituximab si registrano 10 segnalazioni gravi, pari al 33,3%, mentre per metotrexato i casi gravi sono 9 (23,1%). Upadacitinib presenta 8 segnalazioni gravi, pari al 14,3%. Percentuali più contenute, all'interno dei principi attivi rappresentati nella figura, si osservano per bevacizumab ed etanercept, entrambi con 7 casi gravi, rispettivamente pari al 10,1% e al 10,4%, per adalimumab, con 7 casi gravi (7,3%), e per abemaciclib, con 2 casi gravi (4,3%).

FIGURA 19 PRINCIPI ATTIVI CON PERCENTUALI DI GRAVITÀ PIÙ ELEVATE, TRA I PRIMI 10 MAGGIORMENTE SEGNALATI, APPARTENENTI ALLA CLASSE ATC L – FARMACI ANTINEOPLASTICI E IMMUNOMODULATORI



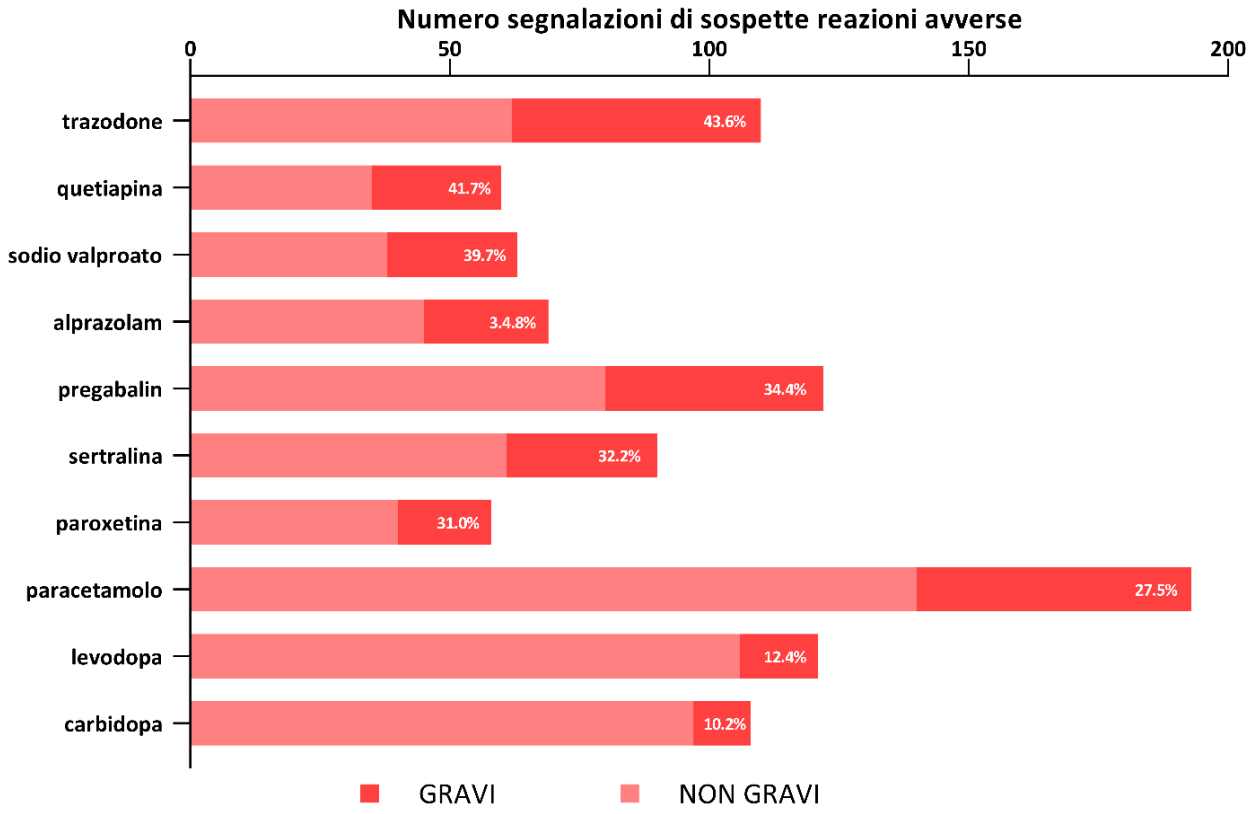
Per quanto riguarda la classe ATC N (**Figura 20**), relativa ai farmaci del sistema nervoso, si osserva che i primi dieci principi attivi per numero di segnalazioni risultano distribuiti tra diverse categorie terapeutiche. In particolare, il maggior numero di segnalazioni è associato al paracetamolo, con 193 casi (7,9% del totale), seguito da pregabalin (122; 5,0%) e levodopa (121; 5,0%). Seguono trazodone (110; 4,5%) e carbidopa (108; 4,4%), mentre con frequenze più contenute si collocano sertralina (90; 3,7%), alprazolam (69; 2,8%), sodio valproato (63; 2,6%), quetiapina (60; 2,5%) e paroxetina (58; 2,4%).

FIGURA 20 PRINCIPI ATTIVI MAGGIORMENTE SEGNALATI APPARTENENTI ALLA CLASSE ATC N – SISTEMA NERVOSO



Considerando il profilo di gravità delle segnalazioni (**Figura 21**), emerge una marcata variabilità tra i diversi principi attivi. Le percentuali più elevate di casi gravi si osservano per trazodone (48 casi; 43,6%), seguito da quetiapina (25; 41,7%) e sodio valproato (25; 39,7%). Valori elevati si registrano anche per alprazolam (24;34,8%) e pregabalin (42;34,4%). Quote rilevanti si osservano inoltre per sertralina (29; 32,2%) e paroxetina (18; 31,0%). Il paracetamolo, pur rappresentando il principio attivo più frequentemente segnalato, presenta una percentuale di casi gravi pari al 27,5% (53 segnalazioni). Percentuali inferiori si rilevano infine per levodopa (15; 12,4%) e carbidopa (11; 10,2%).

FIGURA 21 PRINCIPI ATTIVI CON PERCENTUALI DI GRAVITÀ PIÙ ELEVATE, TRA I PRIMI 10 MAGGIORMENTE SEGNALATI, APPARTENENTI ALLA CLASSE ATC N – SISTEMA NERVOSO



Casi Genitore/Figlio/Feto

I casi genitore/figlio/feto costituiscono una tipologia specifica all'interno della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Esse riguardano i casi in cui un feto, neonato o lattante manifesta una sospetta reazione avversa a seguito dell'esposizione a uno o più medicinali assunti da uno dei genitori (madre, padre o entrambi). In queste situazioni, la scheda di segnalazione integra in un unico fascicolo le informazioni cliniche relative sia al bambino o feto (identificato come paziente) sia al genitore, che rappresenta la fonte dell'esposizione farmacologica. Tale modalità di raccolta dati permette di documentare in modo strutturato l'esposizione ai farmaci durante la gravidanza e l'allattamento, contesti in cui le evidenze sulla sicurezza sono spesso limitate e derivano prevalentemente da studi osservazionali. Le schede di segnalazioni di casi genitore/figlio/feto rivestono, pertanto, un ruolo cruciale nel monitoraggio della sicurezza dei medicinali in queste popolazioni vulnerabili, consentendo una valutazione più completa e contestualizzata del caso grazie alla disponibilità di informazioni cliniche dettagliate sia sul genitore che sul neonato.

Nell'ambito dei casi genitore/figlio/feto, le anomalie congenite segnalate sono state considerate eventi gravi per definizione regolatoria, in accordo con le Good Pharmacovigilance Practices (GVP), indipendentemente dalla loro severità clinica. Tali casi richiedono inoltre un follow-up nel tempo al fine di documentare l'esito della gravidanza e lo sviluppo del bambino, in un'ottica di monitoraggio della sicurezza dei medicinali in gravidanza. La possibile ricorrenza di specifiche anomalie congenite associate allo stesso medicinale rappresenta un elemento di potenziale segnale e può richiedere ulteriori approfondimenti.

Dall'analisi delle segnalazioni madre–figlio registrate in Toscana nel 2025 (**Tabella 1**) emerge un totale di 6 casi (n=6), con età delle madri compresa tra 32 e 39 anni. In due segnalazioni, relative a eculizumab e alla specialità a base di doxilamina succinato/Piridossina cloridrato (Nuperal®), è stata riportata nascita pretermine associata a basso peso alla nascita. Le restanti quattro segnalazioni risultano eterogenee sia per classe farmacologica coinvolta sia per tipologia di reazione avversa segnalata.

La valutazione del nesso di causalità nei casi genitore/figlio/feto presenta una complessità intrinseca, legata alla presenza di molteplici fattori che possono influenzare l'esito della gravidanza e lo sviluppo del neonato. In particolare, condizioni cliniche materne preesistenti, politerapia, esposizioni concomitanti e variabilità dei tempi di esposizione durante la gravidanza rappresentano elementi che rendono difficoltosa una attribuzione causale robusta a livello del singolo caso.

In tale contesto, l'approccio della farmacovigilanza deve privilegiare un'elevata sensibilità del sistema, per cui anche un sospetto minimo giustifica la segnalazione. Ne consegue che, in questo ambito più che in altri, la segnalazione non presuppone una relazione causale accertata, ma può essere motivata da elementi di sospetto molto limitati. Essa rappresenta, infatti, uno strumento essenziale per la generazione di ipotesi di sicurezza.

Alla luce di tali considerazioni, oltre a mantenere una soglia bassa di vigilanza nella segnalazione, risulta fondamentale garantire la massima completezza e qualità delle informazioni raccolte, promuovendo il follow-up dei casi e l'aggiornamento delle segnalazioni nel tempo. Solo attraverso una raccolta sistematica e accurata dei dati, unitamente a una segnalazione ampia e tempestiva, è

infatti possibile consentire analisi aggregate affidabili e l'identificazione di eventuali segnali di sicurezza, contribuendo al miglioramento delle conoscenze sull'uso dei farmaci in gravidanza.

TABELLA 1 CASI GENITORE/FIGLIO/FETO SEGNALATI NELLA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA IN TOSCANA NELL'ANNO 2025

Farmaco sospetto	Sospetta ADR segnalata (bambino/feto)	Indicazione d'uso	Età (anni)/genitore	Sintesi del caso
Eculizumab	Ritardo della crescita fetale	Emoglobinuria parossistica notturna	39 Madre	Terapia bisettimanale in gravidanza; parto pretermine a 35 settimane, neonata femmina di 1.860 g.
Ebastina	Angioma cutaneo al volto	Rinite allergica	33 Madre	Terapia iniziata al 6° mese di gravidanza per circa un mese; parto a 39 settimane di neonato maschio.
Remdesivir	Ernia inguinale	Covid-19	32 Madre	Paziente con fibrosi cistica; trattamento EV con remdesivir dalla 20ª alla 23ª settimana; parto a 38 settimane di neonato maschio.
Metformina, Semaglutide, Sertralina	Cisti aracnoidea congenita, Setto interatriale pervio	Diabete instabile e disturbo d'ansia	32 Madre	Sertralina e metformina per tutta la gravidanza; semaglutide fino alla 5ª settimana; parto pretermine a 35 settimane di neonata femmina.
Doxilamina e Piridossina	Ritardo della crescita fetale	Iperemesi gravidica	36 Madre	Terapia per tutta la gravidanza in associazione con enoxaparina; parto a 37 settimane di neonato maschio, peso 2.000 g.
Levetiracetam	Ipospadia	Epilessia mioclonica giovanile	38 Madre	Farmaco sospetto per tutta la gravidanza; parto a 39 settimane di neonato maschio.

Casi con esito fatale

Dall'analisi delle segnalazioni con esito fatale registrate in Toscana nel 2025 (**Tabella 2**) emerge che l'età dei soggetti coinvolti è compresa tra 45 e 97 anni, con 11 segnalazioni complessive (n=11), di cui 6 relative a soggetti di sesso femminile e 5 a soggetti di sesso maschile.

Un elemento rilevante riguarda la predominanza di contesti oncologici o onco-ematologici. In quattro segnalazioni i pazienti presentavano patologie neoplastiche, in tre casi di natura ematologica, trattate con farmaci quali 5-fluorouracile, venetoclax e momelotinib. In particolare, momelotinib compare in due segnalazioni distinte, entrambe relative a pazienti con mielofibrosi primaria e caratterizzate da reazioni avverse gravi in un contesto clinico di elevata complessità terapeutica. Nel complesso, questi casi riflettono l'utilizzo di farmaci impiegati in patologie avanzate e in pazienti con prognosi già compromessa.

TABELLA 2 CASI DI SOSPETTA ADR CON ESITO FATALE SEGNALATI NELLA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA IN TOSCANA NELL'ANNO 2025

Farmaco sospetto	Reazione avversa segnalata	Indicazione d'uso	Età (anni), sesso	Sintesi del caso
5-Fluorouracile	Sindrome emolitico-uremica (SEU)	Carcinoma colon-retto metastatico	45, F	Chemioterapia per 13 cicli; insorgenza di SEU con insufficienza renale acuta e coinvolgimento neurologico.
Venetoclax	Versamento pleurico, polmonite, febbre	Leucemia neutrofila cronica	79, F	Venetoclax 200 mg/die in associazione con azacitidina; comparsa di versamento pleurico e polmonite, con sospensione e successiva reintroduzione a dose ridotta.
Mirtazapina, venlafaxina	Apatia, agitazione, autocolpevolizzazione	Depressione	61, F	Venlafaxina per circa un mese, poi sospesa con introduzione di mirtazapina; segnalato peggioramento del quadro depressivo.
Ramipril	Ipotensione, difficoltà respiratoria	Cardiopatia ipertensiva con insufficienza cardiaca	95, F	Shock settico da infezione delle vie urinarie in paziente con ulcere da decubito di IV stadio, severa disidratazione e cachexia avanzata.
Atezolizumab, bevacizumab	Emorragia digiunale, shock emorragico	Epatocarcinoma e adenocarcinoma del colon	75, M	Ematemesi dopo circa 7 mesi di terapia di associazione; riscontro di sanguinamento digiunale.
Momelotinib	Ictus cardioembolico	Mielofibrosi primaria	68, M	Momelotinib da circa 2 mesi, dopo sospensione del precedente trattamento per intolleranza.
Apixaban	Emorragia cerebrale	Fibrillazione atriale	93, M	TC cranio evidenzia ictus emorragico esteso; presenza di anticoagulante DOAC nelle urine.
Apixaban	Ictus ischemico	Fibrillazione atriale ad alta risposta ventricolare	97, F	Deficit neurologico focale acuto; TC negativa per emorragia. Trombolisi non eseguita per recente assunzione di apixaban, poi risultato non rilevabile al dosaggio plasmatico.
Momelotinib	Acidosi metabolica	Mielofibrosi primaria	77, M	Momelotinib da circa 4 mesi in paziente con plurimi precedenti trattamenti oncologici sospesi per tossicità.
Iopamidolo	Arresto cardiorespiratorio, difficoltà respiratoria	Angio-TC	51, F	Peggioramento della dispnea dopo somministrazione di mezzo di contrasto iodato.
Infliximab	Mielite immuno-mediata	Sindrome di Bruton	51, M	Peggioramento della deambulazione 15–20 giorni dopo la prima somministrazione; RM compatibile con mielite trasversa.

Tra i medicinali biologici sono presenti due segnalazioni: una relativa alla somministrazione concomitante delle specialità medicinali Tecentriq e Avastin (contenenti rispettivamente atezolizumab e bevacizumab) e una relativa all'anticorpo monoclonale infliximab. Anche in questi casi il quadro clinico appare complesso e caratterizzato da patologie di base severe.
Sono inoltre presenti due segnalazioni relative all'utilizzo di apixaban (Eliquis) in pazienti con fibrillazione atriale, nelle quali sono stati riportati eventi cerebrovascolari gravi con esito fatale (emorragia cerebrale e ictus ischemico). Nel caso di ictus ischemico, il dosaggio plasmatico del farmaco risultava non rilevabile, elemento che suggerisce la possibile assenza di un'esposizione farmacologica efficace al momento dell'evento.
Nel complesso, le segnalazioni con esito fatale risultano eterogenee per farmaci e tipologia di eventi, e nella maggior parte dei casi riguardano pazienti con elevata complessità clinica, età avanzata o patologie di base severe, elementi che rendono complessa l'interpretazione del possibile ruolo dei medicinali sospetti nel determinare l'esito segnalato.

Focus vaccinovigilanza

Focus sulle segnalazioni di eventi avversi successiva alla vaccinazione

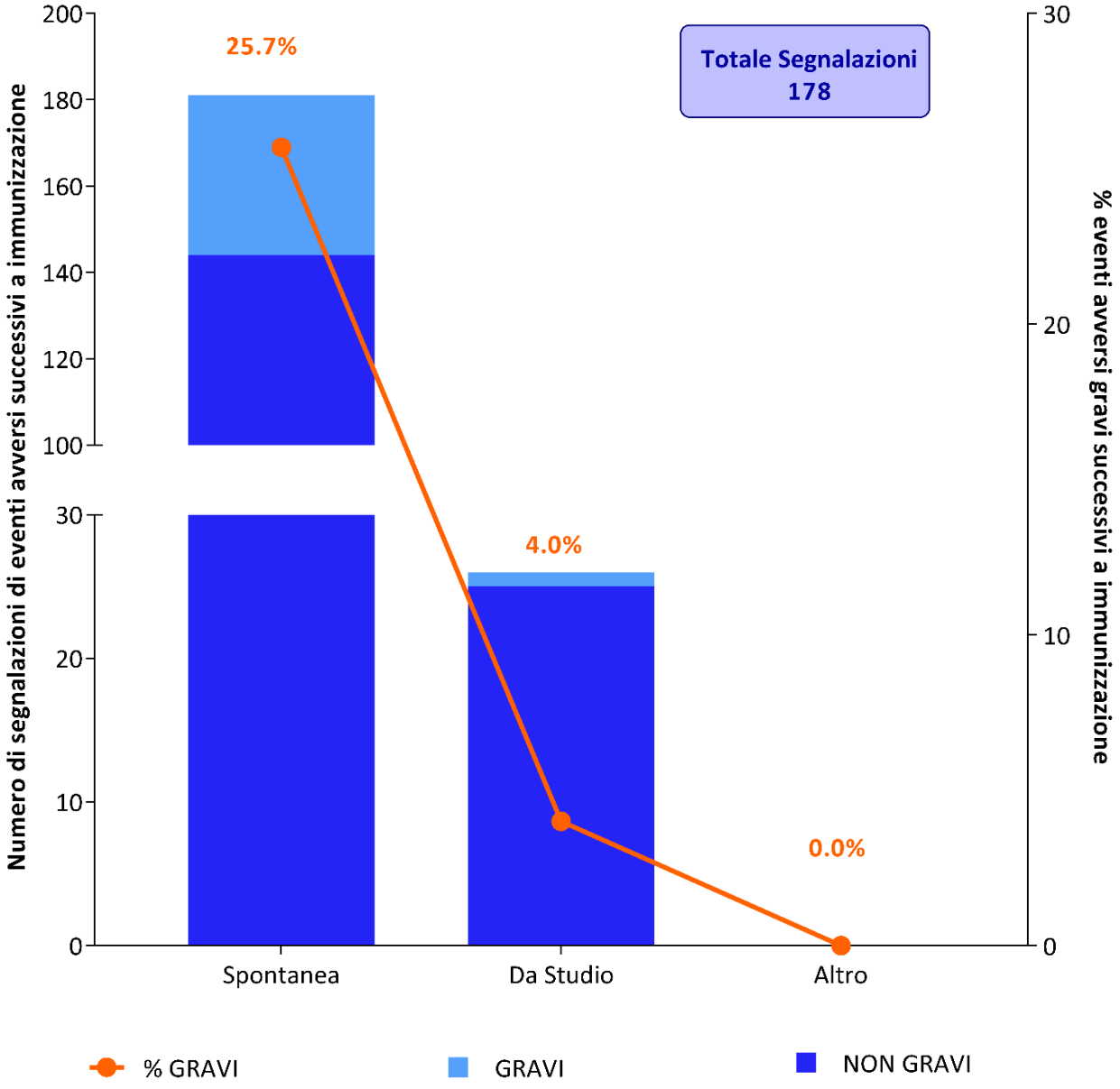
Le segnalazioni relative ai vaccini sono comprese, a tutti gli effetti, nel sistema generale di farmacovigilanza e sono state considerate nelle analisi complessive riportate nelle sezioni precedenti del presente rapporto. I vaccini rientrano infatti tra i medicinali oggetto di monitoraggio, classificati nell'ambito del gruppo ATC J07, e le relative segnalazioni sono gestite secondo gli stessi principi applicati alle altre sospette reazioni avverse.
Al tempo stesso, la vaccinovigilanza presenta alcune specificità che rendono utile un approfondimento dedicato. I vaccini sono somministrati prevalentemente con finalità preventive, spesso a popolazioni ampie e anche a soggetti sani, e possono essere oggetto di campagne organizzate o di particolari attenzioni da parte di operatori sanitari, cittadini e istituzioni. Per questo motivo, la lettura delle segnalazioni richiede un inquadramento specifico.
Nel contesto vaccinale si parla spesso di eventi avversi successivi all'immunizzazione, o AEFI, dall'inglese *Adverse Events Following Immunization*. Con questo termine si indica qualsiasi evento sfavorevole che si verifica dopo la somministrazione di un vaccino, indipendentemente dal fatto che sia già dimostrato un rapporto causale con la vaccinazione. La segnalazione di un AEFI rappresenta quindi un punto di partenza per il monitoraggio e l'eventuale approfondimento, non una prova automatica di causalità.

Alla luce di queste considerazioni, accanto all'analisi generale delle segnalazioni, viene di seguito presentato un focus specifico sulle segnalazioni relative ai vaccini registrate in Toscana nel 2025 (**Figura 22**).

Relativamente alle segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini, nel 2025 si registrano 178 segnalazioni complessive, di cui 40 (22,47%) gravi. Le segnalazioni spontanee sono 150 (84,27%), con 38 (25,33%) gravi, mentre le segnalazioni da studio sono 28 (15,73%), di cui 2 (7,1%) gravi. Non risultano segnalazioni nella categoria "altro".
Il numero complessivo di segnalazioni relative ai vaccini appare contenuto. Questo dato si inserisce in un quadro più ampio, osservato anche a livello nazionale, caratterizzato negli ultimi anni da una riduzione delle segnalazioni di vaccinovigilanza rispetto al periodo pandemico. Tale andamento può riflettere diversi fattori, tra cui la riduzione dell'attenzione verso questo ambito dopo la fase di maggiore esposizione mediatica e sanitaria legata ai vaccini anti-COVID-19.

In questo contesto, appare utile avviare una riflessione sulle modalità con cui sostenere e promuovere la segnalazione delle sospette reazioni avverse a vaccini, sia tra gli operatori sanitari sia tra i cittadini. La vaccinovigilanza rimane infatti una componente importante del sistema di farmacovigilanza, anche in fasi di minore attenzione pubblica, perché consente di mantenere un monitoraggio continuo del profilo di sicurezza dei vaccini e di contribuire all'individuazione di eventuali elementi meritevoli di approfondimento.

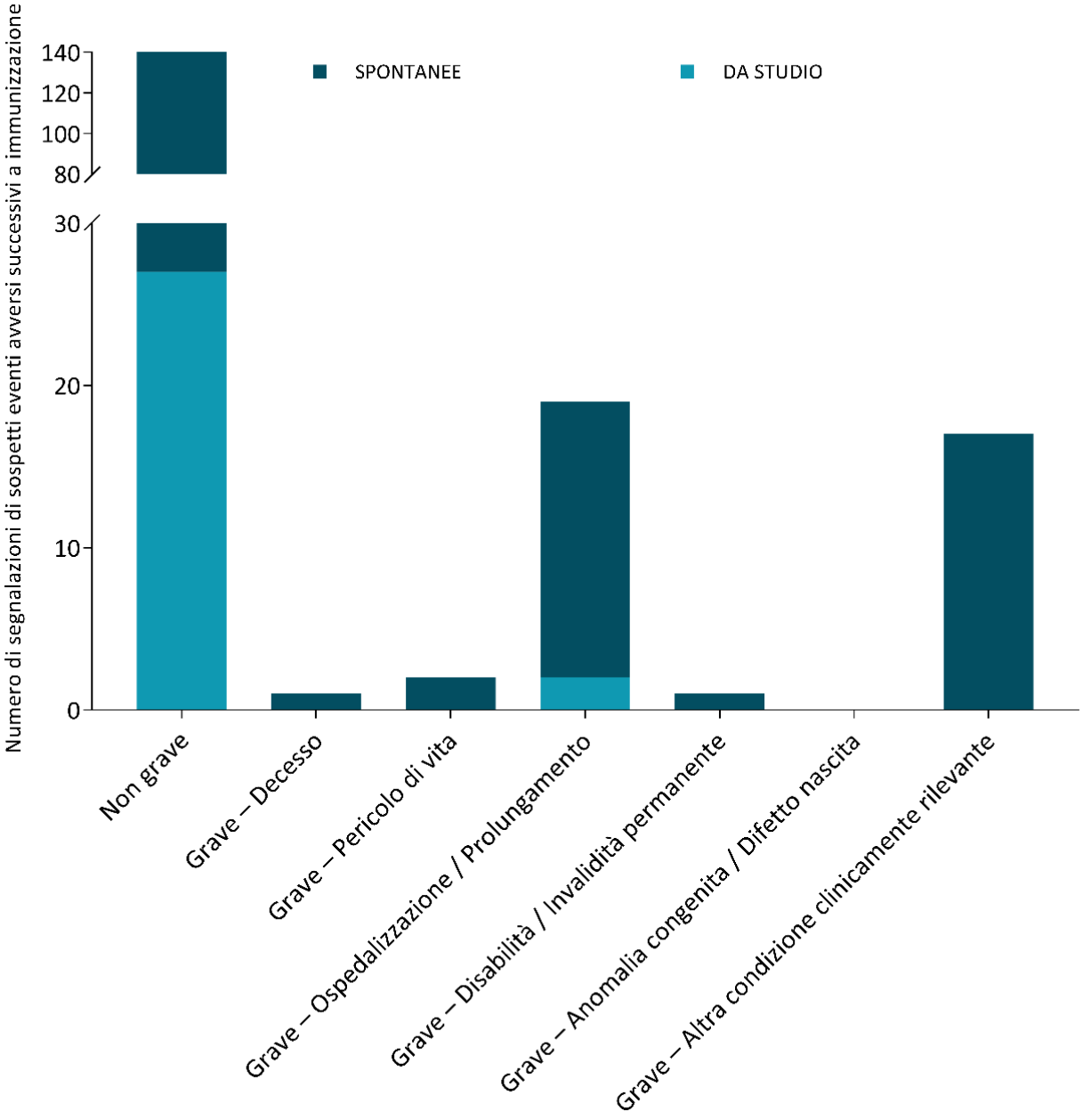
FIGURA 22 DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA RELATIVE AI VACCINI NELLA REGIONE TOSCANA NEL 2025, CLASSIFICATE PER LIVELLO DI GRAVITÀ E PER FONTE DI SEGNALAZIONE



La distribuzione delle segnalazioni di eventi avversi successivi all'immunizzazione per livello di gravità (**Figura 23**) mostra una prevalenza di casi non gravi, pari a 138 segnalazioni su 178 complessive, corrispondenti al 77,5% del totale. Le segnalazioni gravi sono invece 40, pari al 22,5%.

Tra le segnalazioni gravi, la categoria più rappresentata è l'ospedalizzazione o il prolungamento del ricovero, con 19 casi, seguita dalle condizioni clinicamente rilevanti, con 17 casi. Più contenuti risultano i casi classificati come pericolo di vita, pari a 2, mentre si registrano 1 segnalazione con esito fatale e 1 segnalazione di disabilità o invalidità permanente. Non risultano segnalazioni riferite ad anomalie congenite o difetti alla nascita.

FIGURA 23 DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI DI EVENTI AVVERSI SUCCESSIVI A IMMUNIZZAZIONE PER LIVELLO DI GRAVITÀ



Considerando la fonte di segnalazione, la maggior parte dei casi deriva da segnalazioni spontanee, che rappresentano 150 segnalazioni complessive, di cui 112 non gravi e 38 gravi. Le segnalazioni provenienti da studio sono 28, quasi interamente non gravi, con 26 casi non gravi e 2 casi gravi, entrambi riferiti alla categoria ospedalizzazione o prolungamento del ricovero. La distribuzione per fascia di età (**Figura 24**) mostra una maggiore concentrazione delle segnalazioni nella popolazione adulta e nei primi anni di vita. La fascia 18–64 anni rappresenta la quota più consistente, con 59 segnalazioni, pari al 33,15% del totale. Seguono i soggetti di età pari o superiore a 65 anni, con 48 segnalazioni (26,97%), e la fascia 2 mesi–2 anni, con 47 casi (26,40%).

Le altre classi di età risultano meno rappresentate: 16 segnalazioni riguardano la fascia 3–11 anni (8,99%), 5 la fascia 12–17 anni (2,81%) e 1 la fascia 0–1 mese (0,56%). In 2 casi l'età non risulta

definita, pari all'1,12% del totale. Per quanto riguarda il sesso, nelle fasce adulte si osserva una maggiore quota di segnalazioni riferite a soggetti di sesso femminile. Nella fascia 18–64 anni le segnalazioni femminili sono 45 su 59, pari al 76,27%, mentre nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni sono 35 su 48, pari al 72,92%. Una maggiore rappresentazione femminile si osserva anche nella fascia 3–11 anni, con 10 casi su 16 (62,50%). Nella fascia 2 mesi–2 anni si rileva invece una maggiore quota di segnalazioni riferite a soggetti di sesso maschile, con 31 casi su 47, pari al 65,96%. Nelle fasce 0–1 mese e 12–17 anni le segnalazioni riguardano esclusivamente soggetti di sesso femminile; questo dato deve tuttavia essere interpretato con cautela, in considerazione della numerosità molto contenuta, pari rispettivamente a 1 e 5 casi. Nei casi con età non definita, le segnalazioni risultano equamente distribuite tra i due sessi.

Nel complesso, le segnalazioni risultano concentrate soprattutto nelle fasce 18–64 anni, ≥65 anni e 2 mesi–2 anni. La distribuzione per sesso mostra una maggiore rappresentazione femminile nelle fasce adulte, mentre nella fascia 2 mesi–2 anni prevalgono le segnalazioni relative a soggetti di sesso maschile.

FIGURA 24 DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI DI EVENTI AVVERSI SUCCESSIVI A IMMUNIZZAZIONE SUDDIVISE PER FASCIA DI ETÀ E GENERE

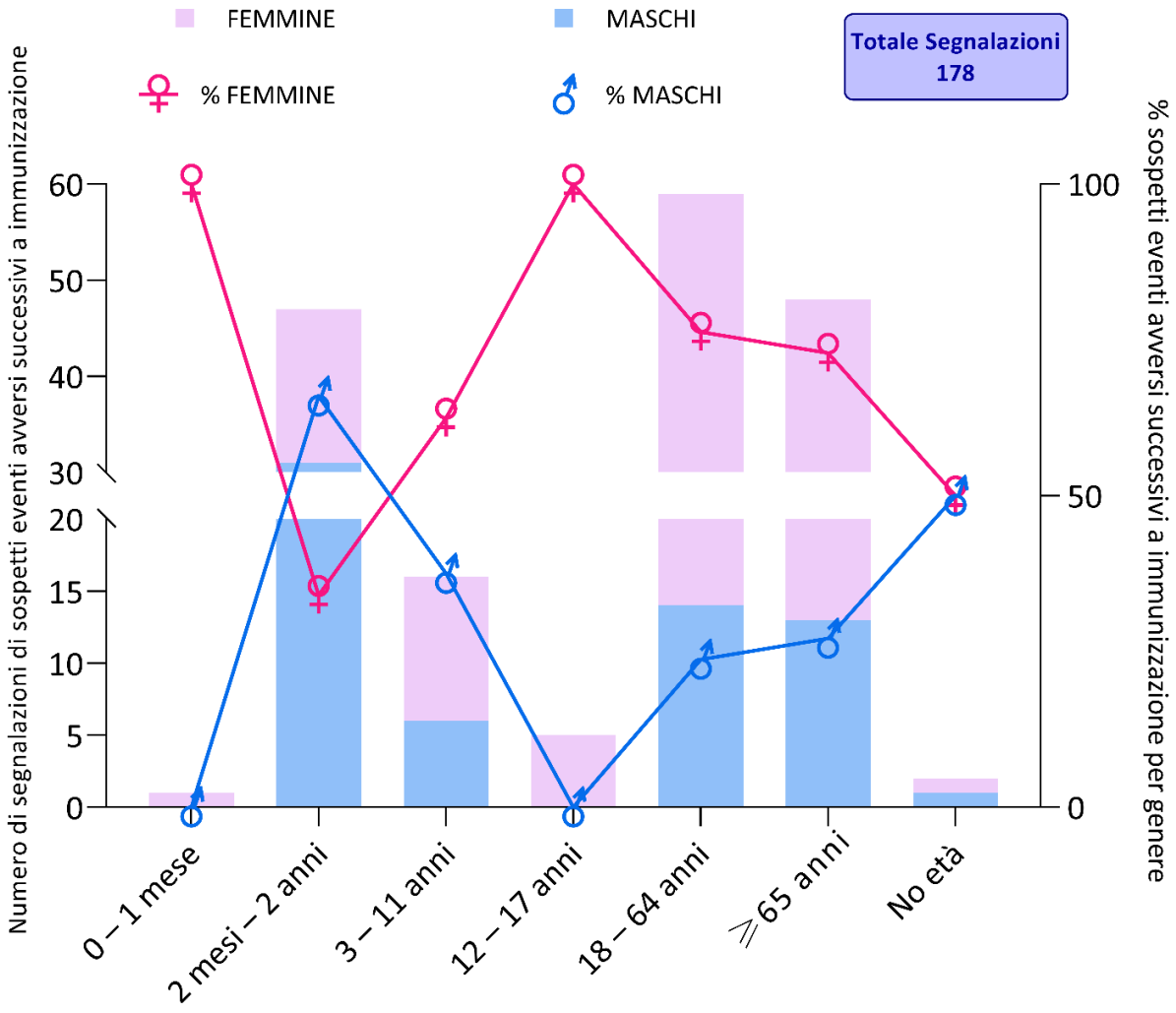
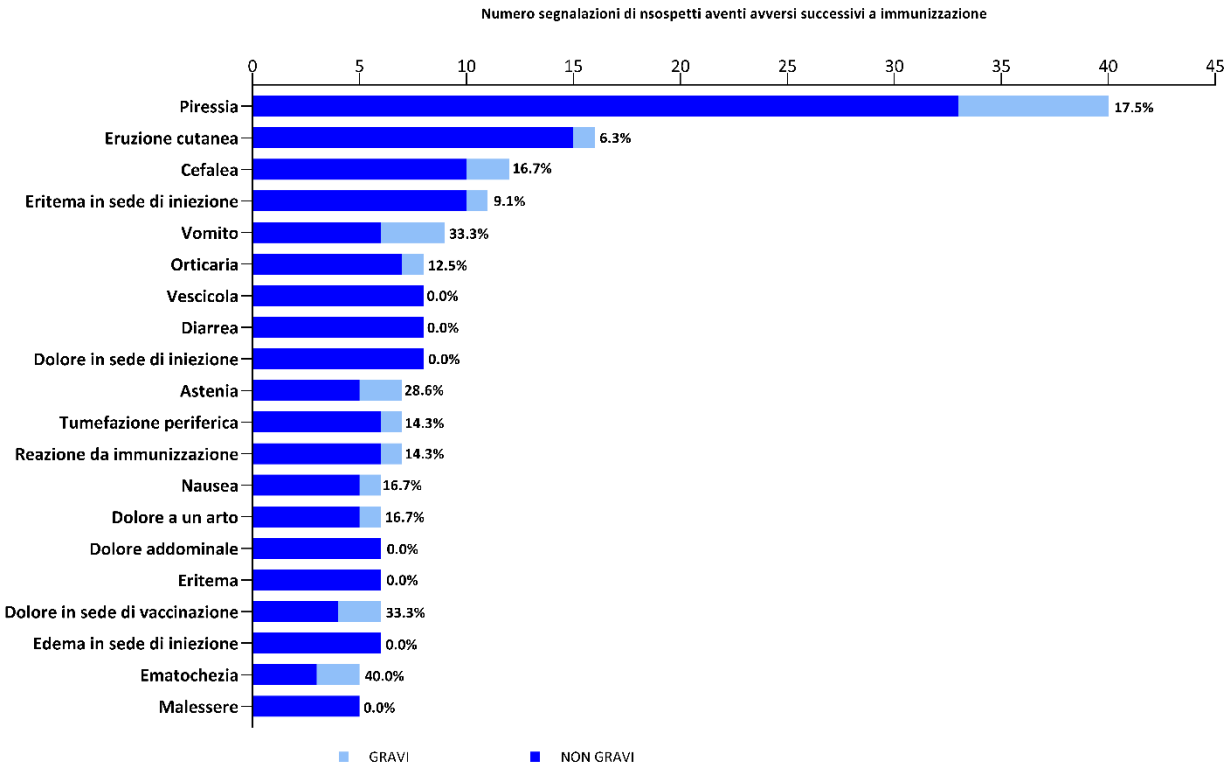


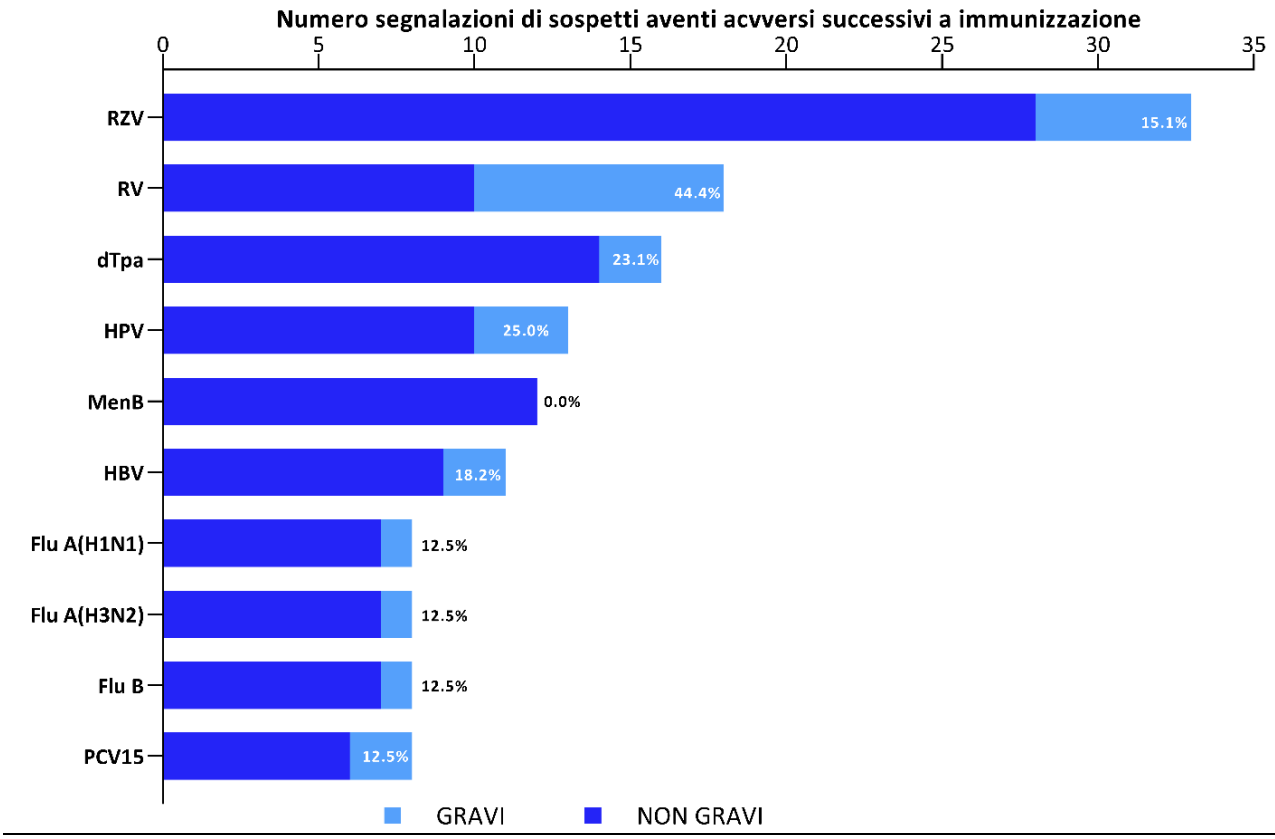
FIGURA 25 DISTRIBUZIONE DEI PRIMI 20 EVENTI AVVERSI SUCCESSIVI A IMMUNIZZAZIONE MAGGIORMENTE SEGNALATE IN TOSCANA NEL 2025



L'analisi delle venti reazioni avverse maggiormente segnalate in seguito a vaccinazione (**Figura 25**) evidenzia una prevalenza di eventi generalmente lievi e a risoluzione spontanea. La reazione più frequente è la piressia (40; 10,8%), con 7 casi gravi (17,5%), seguita da eruzione cutanea (16; 4,3%; 1 grave, 6,3%) e cefalea (12; 3,3%; 2 gravi, 16,7%).

Tra le reazioni locali si rilevano eritema in sede di iniezione (11; 3,0%; 1 grave, 9,1%), dolore in sede di iniezione (8; 2,2%; nessun caso grave), dolore in sede di vaccinazione (6; 1,6%; 2 gravi, 33,3%), tumefazione periferica (7; 1,9%; 1 grave, 14,3%) ed edema in sede di iniezione (6; 1,6%; nessun caso grave). Le reazioni gastrointestinali includono vomito (9; 2,4%; 3 gravi, 33,3%), nausea (6; 1,6%; 1 grave, 16,7%), diarrea (8; 2,2%; nessun caso grave) e dolore addominale (6; 1,6%; nessun caso grave), mentre tra le manifestazioni cutanee si osservano orticaria (8; 2,2%; 1 grave, 12,5%), vescicole (8; 2,2%; nessun caso grave) ed eritema (6; 1,6%; nessun caso grave). Completano il quadro reazioni sistemiche quali astenia (7; 1,9%; 2 gravi, 28,6%) e malessere (5; 1,4%; nessun caso grave), dolore a un arto (6; 1,6%; 1 grave, 16,7%), nonché reazione da immunizzazione (7; 1,9%; 1 grave, 14,3%) ed ematochezia (5; 1,4%; 2 gravi, 40,0%), quest'ultima con una proporzione elevata di casi gravi ma su numeri contenuti.

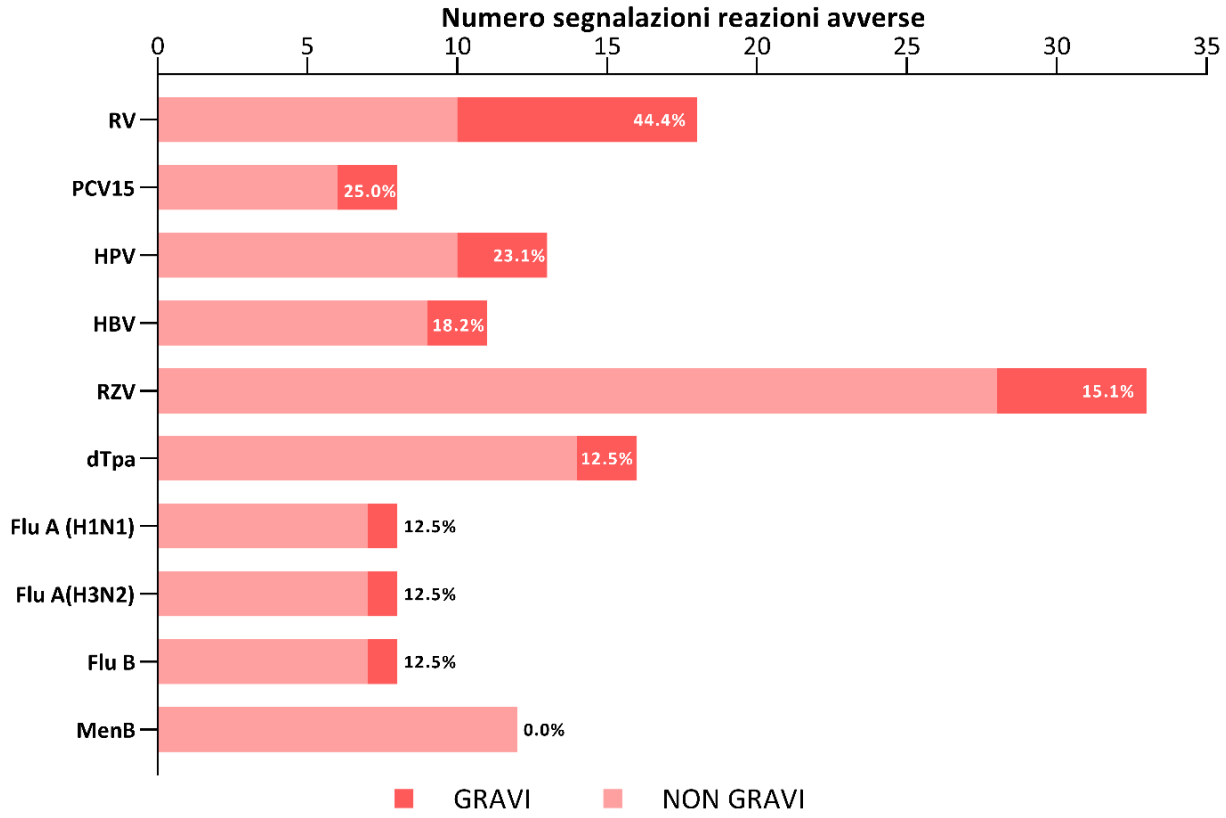
FIGURA 26 VACCINI MAGGIORMENTE SEGNALATI (PRIMI 10)



Acronimi vaccini: RV = rotavirus; PCV15 = pneumococcico coniugato 15-valente; HPV = papillomavirus umano; HBV = epatite B; RZV = herpes zoster ricombinante; dTpa = difterite-tetano-pertosse (acellulare); Flu A(H1N1), Flu A(H3N2), Flu B = influenza; MenB = meningococco gruppo B.

L'analisi delle segnalazioni relative ai vaccini (**Figura 26**) evidenzia che i dieci prodotti maggiormente riportati rappresentano una quota rilevante del totale. In particolare, il vaccino contro l'Herpes Zoster (ricombinante, adiuvato) risulta il più frequentemente segnalato, con 33 casi (11,1%). Seguono il vaccino vivo attenuato anti-rotavirus con 18 segnalazioni (6,0%) e il vaccino difterico-tetanico-pertossico (acellulare) con 16 (5,4%). Tra gli altri vaccini di più frequente riscontro si collocano il vaccino contro il Papillomavirus umano (HPV), con 13 segnalazioni (4,4%), e il vaccino meningococcico di gruppo B, con 12 (4,0%). Numericamente più contenute risultano le segnalazioni relative all'antigene di superficie dell'epatite B, pari a 11 casi (3,7%), e al vaccino pneumococcico coniugato 15-valente, con 8 segnalazioni (2,7%). Infine, i vaccini influenzali A/H1N1, A/H3N2 e B presentano ciascuno 8 segnalazioni (2,7%), confermando una distribuzione complessivamente eterogenea tra le diverse tipologie vaccinali considerate.

FIGURA 27 VACCINI CON PERCENTUALI DI GRAVITÀ PIÙ ELEVATE (PRIMI 10)



Considerando il profilo di gravità (**Figura 27**), emerge una variabilità significativa tra i diversi vaccini. Il vaccino vivo attenuato anti-rotavirus presenta la quota più elevata di segnalazioni gravi, con 8 casi (44,4%). Seguono il vaccino pneumococcico coniugato 15-valente, con 2 segnalazioni gravi (25,0%), e il vaccino contro il Papillomavirus umano (HPV), con 3 casi (23,1%).

Per l'antigene di superficie dell'epatite B si registrano 2 segnalazioni gravi (18,2%), mentre il vaccino contro l'Herpes Zoster (ricombinante, adiuvato), pur risultando il più frequentemente segnalato, presenta una quota di casi gravi pari al 15,1% (5 segnalazioni). Percentuali di gravità più contenute si osservano per il vaccino difterico-tetanico-pertossico (acellulare) e per i vaccini influenzali A/H1N1, A/H3N2 e B, ciascuno con una proporzione del 12,5% (rispettivamente 2 e 1 segnalazione grave per vaccino). Infine, per il vaccino meningococcico di gruppo B non risultano segnalazioni classificate come gravi.

Conclusioni

Il quadro descritto nel presente Rapporto conferma il ruolo della farmacovigilanza come componente essenziale del sistema di tutela della salute pubblica. Le segnalazioni di sospette reazioni avverse raccolte nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza rappresentano uno strumento fondamentale per monitorare la sicurezza dei medicinali nell'uso reale, individuare possibili segnali di sicurezza e orientare eventuali approfondimenti da parte delle autorità competenti.

Nel 2025, in Toscana, sono state registrate 4.847 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini. Il tasso di segnalazione della Toscana si conferma tra i più elevati a livello nazionale. Il dato si colloca in una fase di sostanziale stabilizzazione, successiva alle variazioni osservate nel periodo pandemico e post-pandemico, e riflette la presenza di un sistema regionale attivo e consolidato.

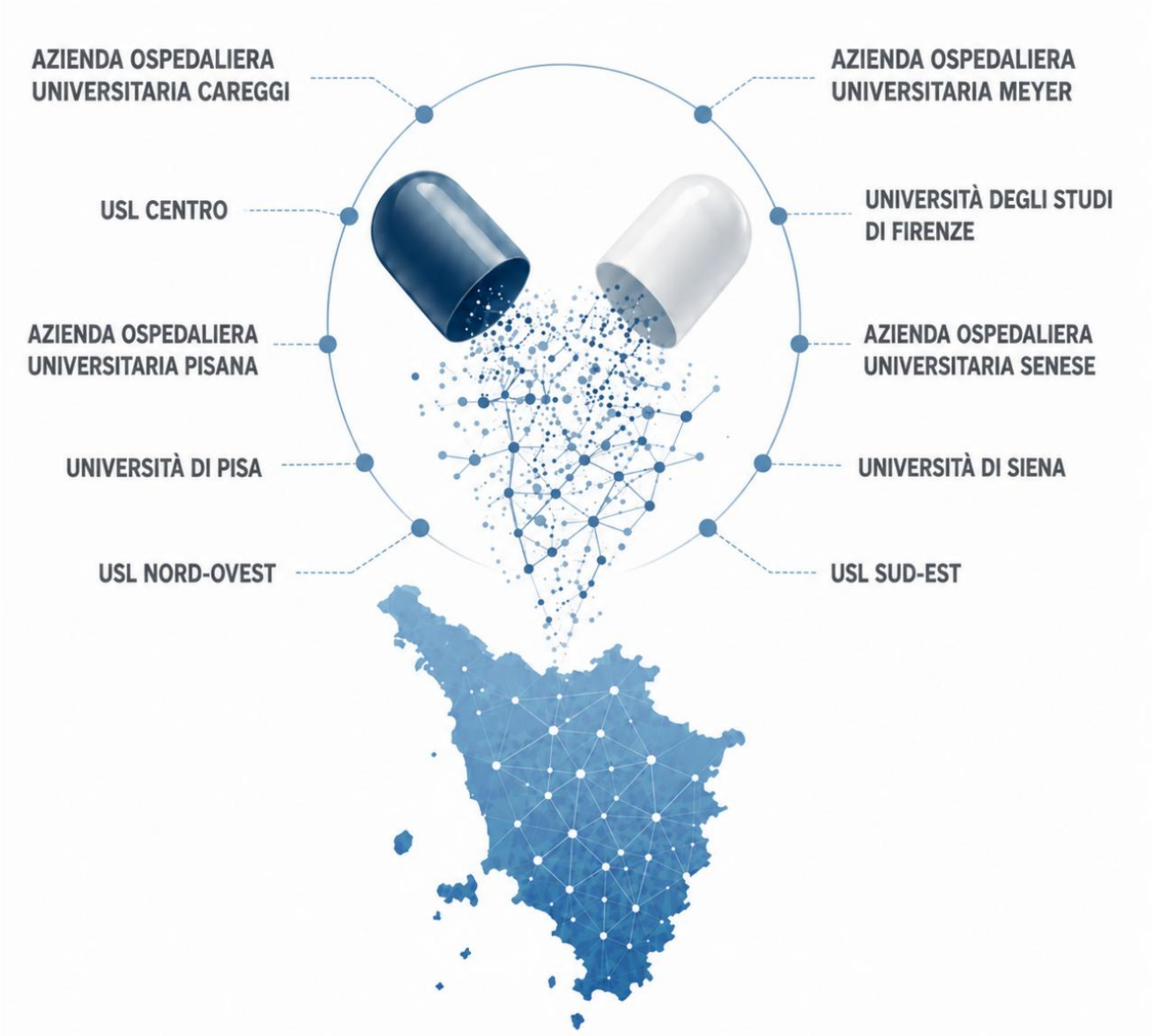
Le segnalazioni provengono da una pluralità di strutture e fonti, con un contributo rilevante dei contesti ospedalieri e specialistici. Permangono tuttavia margini di sviluppo nel coinvolgimento della rete territoriale e dei cittadini.

L'analisi evidenzia una distribuzione articolata per gravità, classi terapeutiche, principi attivi e tipologia di reazioni. I dati confermano il contributo rilevante di medicinali ampiamente utilizzati nella pratica clinica, spesso in popolazioni anziane, fragili in politerapia. Il focus sui vaccini richiama il ruolo della vaccino-vigilanza come parte integrante del sistema complessivo.

Il 2025 rappresenta inoltre un anno significativo per l'evoluzione organizzativa del Centro Regionale di Farmacovigilanza Toscano. Il nuovo modello definito dalla Delibera della Giunta Regionale n. 1419/2025 consolida una rete integrata basata sulla collaborazione tra Regione Toscana, Università, Aziende sanitarie, Responsabili Locali di Farmacovigilanza e Agenzia Regionale di Sanità. In questo contesto, le attività formative, il sistema procedurale e di qualità, la reportistica e il supporto tecnico-scientifico costituiscono elementi chiave per garantire tracciabilità, omogeneità operativa e miglioramento continuo.

I dati devono essere interpretati nel contesto della sorveglianza post-marketing. Il numero di segnalazioni non riflette la frequenza reale degli eventi avversi e non dimostra, di per sé, un rapporto di causalità tra medicinale ed evento avverso segnalato. Le informazioni raccolte hanno una finalità descrittiva e di monitoraggio e devono essere lette alla luce dei limiti della segnalazione spontanea, inclusi la sotto-segnalazione, variabilità nella propensione alla segnalazione e possibili fattori clinici, organizzativi o regolatori.

Nel complesso, il Rapporto evidenzia un sistema regionale di farmacovigilanza strutturato, attivo e orientato alla qualità. Il rafforzamento della formazione, il maggiore coinvolgimento degli operatori sanitari e dei cittadini, il miglioramento della qualità delle segnalazioni e l'integrazione tra farmacovigilanza spontanea, attiva e analisi dei dati real-world rappresentano ambiti prioritari di sviluppo per consolidare il contributo della Regione Toscana alla sicurezza dei medicinali e alla protezione della salute pubblica.



Centro Regionale di Farmacovigilanza Toscano (CRFVT)
Settore Assistenza Farmaceutica e Dispositivi
Direzione Sanità, Welfare e Coesione Sociale
Regione Toscana
Via T. Alderotti, 26n – 50139 FIRENZE

centroregionalefarmacovigilanza@regione.toscana.it