

A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Lombardia
Direzione Generale Welfare – Struttura Farmaco e Dispositivi medici



**La segnalazione di sospette reazioni avverse a farmaci in Lombardia
nel I quadrimestre 2020 ed emergenza COVID-19**

Giugno 2020

Piazza Città di Lombardia, 1 - Il piano (N3) - 20124 Milano (MI)

Tel: 0267656405

E-mail: crfv@regione.lombardia.it

Responsabile Regionale Struttura Farmaco e Dispositivi medici: Ida Fortino

Responsabile Scientifico: Olivia Leoni

Medico Esperto in Vaccinovigilanza: Giuseppe Monaco

Farmacista Esperto in Farmacovigilanza: Andrea Angelo Nisic

Farmacisti: Maria Concetta Bilancio, Francesco Congi, Matteo Avantaggiato, Ferdinando Panzeri

Avvocato referente amministrativo: Stefano Gaglioti

Sommario

INTRODUZIONE	3
FARMACOVIGILANZA	4
ANDAMENTO DELLE SEGNALAZIONI IN REGIONE LOMBARDIA	6
Tabella 1: Numero di segnalazioni I quadrimestre 2020 suddivise per mese e confronto con il I quadrimestre 2019 in Lombardia.	6
Tabella 2: Numero di segnalazioni I quadrimestre 2020 suddivise per mese e confronto con il I quadrimestre 2019 in Italia	6
Tabella 3: Sintesi delle segnalazioni con esito decesso dei pazienti affetti da COVID-19 in Lombardia	9
Tabella 4: Distribuzione delle segnalazioni da COVID-19 per struttura sanitaria in Lombardia nel I quadrimestre 2020	10
Figura 1: Distribuzione delle segnalazioni per “fascia di età e genere” dei pazienti affetti da COVID-19 in Lombardia	7
Figura 2: Distribuzione delle segnalazioni per “Esito” dei pazienti affetti da COVID-19 in Lombardia	8
Figura 3: Distribuzione delle segnalazioni per “Qualifica del segnalatore” dei pazienti affetti da COVID-19 in Lombardia	9
Appendice 1: Sintesi delle segnalazioni dei pazienti affetti da COVID-19 in Lombardia (uso off-label)	10
BIBLIOGRAFIA	15

Introduzione

L'infezione da SARS-CoV-2 rappresenta una delle più grandi emergenze sanitarie di interesse internazionale verificatesi negli ultimi anni e attualmente non esiste un farmaco specifico per prevenire o curare la malattia da coronavirus (COVID19 - acronimo dell'inglese COroNaVirus Disease 19), il trattamento resta principalmente basato sull'isolamento e un approccio sintomatico del paziente [1].

In Italia, il compito di valutare i protocolli degli studi clinici relativi a farmaci utilizzati nei pazienti COVID-19 è stato preso in carico dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e dalla sua Commissione Tecnico Scientifica (CTS) [2]. Un elevato numero di farmaci è attualmente utilizzato in tutto il mondo per uso off-label o per uso compassionevole in pazienti con diagnosi conclamata di COVID-19 (<https://www.aifa.gov.it/en/web/guest/programmi-di-uso-compassionevole-covid-19>).

A questo scopo la CTS dell'AIFA ha predisposto specifiche schede che rendono espliciti gli indirizzi terapeutici entro cui è possibile prevedere un impiego controllato e sicuro dei farmaci utilizzati nell'ambito di questa emergenza. Le schede descrivono le prove di efficacia e sicurezza ad oggi disponibili, le interazioni, le modalità d'uso e di prescrizione raccomandabili nei pazienti con COVID-19 (<https://www.aifa.gov.it/en/web/guest/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>).

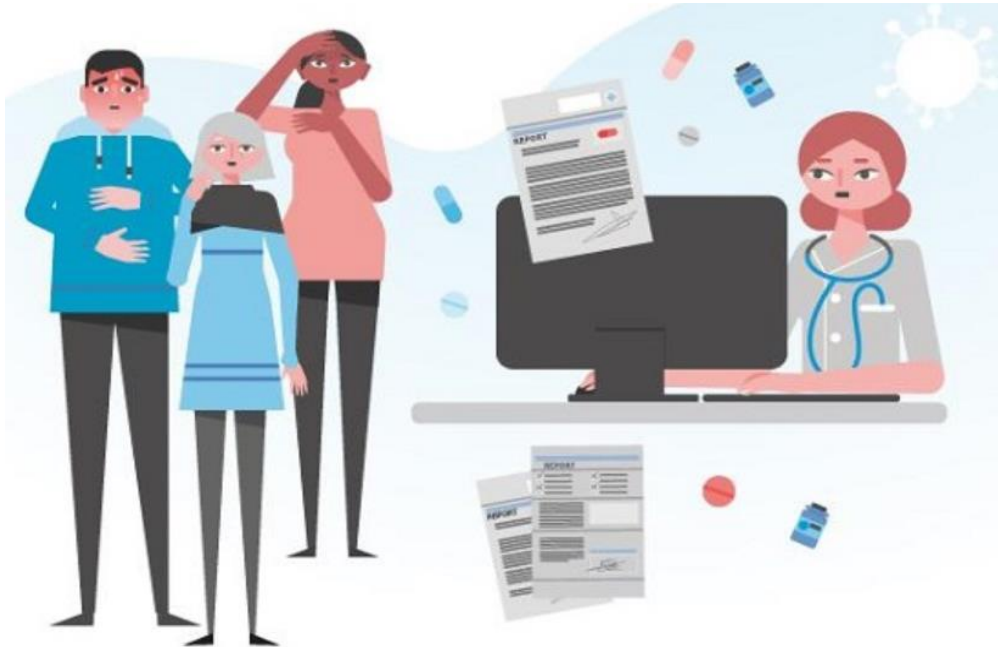
AIFA ha intrapreso alcune azioni tempestive per favorire l'accesso precoce alle terapie e facilitare la conduzione di studi clinici sull'efficacia e la sicurezza delle nuove terapie utilizzate per il trattamento dell'infezione (<https://www.aifa.gov.it/en/web/guest/sperimentazioni-cliniche-covid-19>). Inoltre, ha aggiornato progressivamente la sezione "Sicurezza dei farmaci" presente sul sito dell'Agenzia, accessibile a pazienti ed operatori sanitari, finalizzata a dare informazioni di sicurezza, in particolar modo richiamando l'attenzione dei clinici sull'uso appropriato dei farmaci e sull'attenta valutazione del paziente.

Le Note informative importanti AIFA e i Comunicati dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) pubblicati durante il periodo di emergenza Covid-19 sono stati i seguenti [3]:

- Comunicazione EMA sul potenziale impatto della nuova malattia da coronavirus (COVID-19) sulla fornitura di medicinali nell'UE (pubblicato il 10 marzo 2020).
- Comunicazione EMA sull'uso di anti-infiammatori non steroidei per COVID-19 (pubblicato il 18 marzo 2020).
- COVID-19: l'EMA esorta i ricercatori UE a dare priorità a grandi studi controllati randomizzati (pubblicato il 19 marzo 2020).
- COVID-19: attenzione ai medicinali falsificati provenienti da siti web non registrati (pubblicato il 24 marzo 2020).
- L'EMA consiglia di continuare a usare i farmaci per ipertensione, malattie cardiache o renali durante la pandemia da COVID-19 (pubblicato il 27 marzo 2020).
- Comunicazione AIFA sull'utilizzo di Cloroquina e Idrossicloroquina nella terapia dei pazienti affetti da COVID-19 - Informazioni di sicurezza (pubblicato il 31 marzo 2020).
- Comunicazione EMA sull'uso di cloroquina e idrossicloroquina nel trattamento del COVID-19 (pubblicato il 1 aprile 2020).
- COVID-19 - Comunicazione EMA su cloroquina e idrossicloroquina (pubblicato il 23 aprile 2020).
- COVID-19: in che modo EMA accelera il supporto allo sviluppo e l'approvazione di medicinali e vaccini (pubblicato il 4 maggio 2020).
- L'EMA avvia la revisione ciclica dei dati su remdesivir per il trattamento di COVID-19 (pubblicato il 4 maggio 2020).

- L'EMA raccomanda di estendere l'uso compassionevole di remdesivir ai pazienti non sottoposti a ventilazione meccanica (pubblicato il 12 maggio 2020).
- COVID-19: EMA ribadisce i rischi di cloroquina e idrossicloroquina (pubblicato il 29 maggio 2020).

Farmacovigilanza



Le segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADR, Adverse Drug Reaction) costituiscono un'importante fonte di informazioni per le attività di farmacovigilanza, in quanto consentono di rilevare potenziali segnali di allarme relativi all'uso dei medicinali così da renderli più sicuri, a beneficio di tutti i pazienti.

Date le scarse informazioni relative alla sicurezza dei farmaci attualmente in uso nel trattamento dei pazienti affetti da **COVID-19**, va ribadita l'importanza della Farmacovigilanza come strumento che permette di identificare, valutare, comprendere e prevenire gli effetti avversi o qualsiasi altro problema correlato all'uso dei farmaci, al fine di assicurare un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione.

In data 21 aprile 2020 l'EMA, in accordo con le agenzie del farmaco europee, ha reso pubblico un comunicato per ricordare agli operatori sanitari e ai pazienti, confermati positivi al nuovo coronavirus (COVID-19) o con sospetta infezione, di segnalare le sospette reazioni avverse che dovessero riscontrare a seguito dell'assunzione di qualsiasi medicinale. Il comunicato si riferisce sia ai medicinali per il trattamento del COVID-19, includendo anche quelli utilizzati al momento al di fuori delle condizioni di autorizzazione (off-label), sia ai medicinali che si stanno assumendo per trattare condizioni preesistenti e a lungo termine [4].

È opportuno evidenziare l'importanza di segnalare le ADR derivanti da possibili interazioni con i medicinali con cui i pazienti possono essere già in trattamento. Pertanto, segnalando le sospette ADR ai medicinali utilizzati per il trattamento del COVID-19, pazienti e operatori sanitari possono contribuire a raccogliere importanti informazioni per meglio orientare l'uso sicuro ed efficace dei medicinali con l'evoluzione della pandemia.

Si ricorda che è possibile effettuare una segnalazione di sospetta *reazione avversa* secondo una delle seguenti modalità:

- compilando la scheda di segnalazione di sospetta *reazione avversa* e inviandola al Responsabile di *farmacovigilanza* della propria struttura di appartenenza via e-mail o fax;
- o direttamente online sul sito VigiFarmaco seguendo la procedura guidata;
- all'azienda farmaceutica produttrice dei medicinali;

Sarà cura del Responsabile di farmacovigilanza procedere alla registrazione e/o validazione delle segnalazioni nella Rete Nazionale di *farmacovigilanza* dell'AIFA connessa a EudraVigilance, la banca dati europea di raccolta delle ADR gestita dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).

Quando si segnalano reazioni avverse riscontrate nei pazienti positivi al coronavirus, devono essere fornite le seguenti informazioni nel modo più accurato e completo possibile:

- Informazioni sulla persona che ha manifestato la reazione avversa, inclusi età e sesso;
- Se l'infezione da nuovo coronavirus è confermata tramite test o se si basa su sintomi clinici;
- Una descrizione degli effetti indesiderati;
- Il nome del medicinale (nome commerciale e principio attivo) sospettato di aver causato le reazioni avverse;
- Dose e durata del trattamento con il medicinale;
- Il numero di lotto del medicinale (presente sulla confezione);
- Eventuali altri medicinali assunti contemporaneamente (compresi medicinali senza prescrizione medica, rimedi a base di erbe o contraccettivi);
- Qualsiasi altra condizione di salute che può avere la persona che ha manifestato la reazione avversa.

Di seguito è riportato una sintesi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci nei pazienti con COVID-19 in Regione Lombardia.

Numero di segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci utilizzati per infezione da COVID-19 in Regione Lombardia nel periodo dal 01-01-2020 al 30-04-2020

L'analisi è stata condotta utilizzando come fonte dati le schede di segnalazione di sospetta ADR inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel periodo **Gennaio – Aprile 2020**. I dati sono stati estratti con l'ausilio della piattaforma WEB VigiSegn, realizzata a cura dal CRFV della Regione Veneto (Dipartimento di Farmacologia e Dipartimento di Informatica) in collaborazione con AIFA.

LOMBARDIA	I quadr 2020	Tasso di segnalazione 2020*	I quadr 2019	Tasso di segnalazione 2019*	Δ %
GENNAIO	1086	1295,35	1213	1446,83	-10,5%
FEBBRAIO	1256	1498,12	1275	1520,79	-1,5%
MARZO	645	769,34	1212	1445,64	-46,8%
APRILE	577	688,23	1201	1432,52	-52%
TOTALE	3564	1062,76	4901	1461,45	-27,3%

* Tasso di segnalazione annuale stimato per un milione di abitanti secondo i dati ISTAT del 2020

Tabella 1: Numero di segnalazioni I quadrimestre 2020 suddivise per mese e confronto con il I quadrimestre 2019 in Lombardia.

In Regione Lombardia nei primi quattro mesi dell'anno si riscontra una diminuzione del numero di segnalazioni totali (-27,3%) rispetto al primo quadrimestre 2019, verosimilmente dovuta al sovraccarico di lavoro e alle diverse problematiche riscontrate dalle strutture sanitarie durante la pandemia a partire dai primi casi di contagio (registrati a Codogno il 18 febbraio 2020). Confrontando i dati a livello nazionale, si nota come, anche in Italia, nel primo quadrimestre del 2020 si sia registrato un calo del 28,9% (mostrato in **tabella 2**). Il mese più rappresentativo di questa riduzione è stato aprile con una diminuzione del 52% in Lombardia e del 50,3% in Italia rispetto al numero di segnalazioni dell'anno precedente.

ITALIA	I quadr 2020	Tasso di segnalazione 2020*	I quadr 2019	Tasso di segnalazione 2019*	Δ%
GENNAIO	4627	919,89	5313	1056,27	-12,9%
FEBBRAIO	5203	1034,40	5454	1084,30	-4,6%
MARZO	3050	606,37	5688	1130,82	-46,4%
APRILE	2728	542,35	5487	1090,86	-50,3%
TOTALE	15608	775,75	21942	1090,56	-28,9%

* Tasso di segnalazione annuale stimato per un milione di abitanti secondo i dati ISTAT del 2020

Tabella 2: Numero di segnalazioni I quadrimestre 2020 suddivise per mese e confronto con il I quadrimestre 2019 in Italia.

La valutazione delle segnalazioni di sospetta reazione avversa relative a pazienti risultati positivi al nuovo coronavirus è stata condotta seguendo le indicazioni presenti nella “Comunicazione dell’Agenzia Italiana del Farmaco ai CRFV/RLFV sulla gestione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse relative a medicinali utilizzati nella terapia del COVID-19” [5], ricercando i termini MedDRA, indicati da AIFA, nei seguenti campi della RNF (ultimo aggiornamento del dizionario in data 4 maggio 2020):

- Reazione avversa.
- Indicazione terapeutica.
- Storia Clinica Rilevante del Paziente e Condizioni Concomitanti/Predisponenti.
- Esami Strumentali e/o di Laboratorio.

Le segnalazioni relative a pazienti affetti da COVID-19 sono 111 e rappresentano il 3,11% delle segnalazioni totali (n=3564).

Nella **figura 1** è riportata la distribuzione delle segnalazioni per sesso e fascia d’età dei soggetti. La maggiore quota si manifesta, come atteso, in adulti ed anziani, riconducibile soprattutto ad un maggiore rischio in queste fasce di età (probabilmente soggetti con pluripatologie): il 56,7% (n=63) è relativo all’età geriatrica (\geq 65 anni), mentre il 42,3% (n=47) è riferito alla fascia di età compresa tra 18-64 anni.

Il 58,6% delle segnalazioni riguarda maschi (n=65) e il 39,6% (n=44) femmine; in 2 (2%) casi l’informazione non è disponibile.

Tale distribuzione rispecchia la maggiore incidenza di infezione nei maschi e negli anziani.

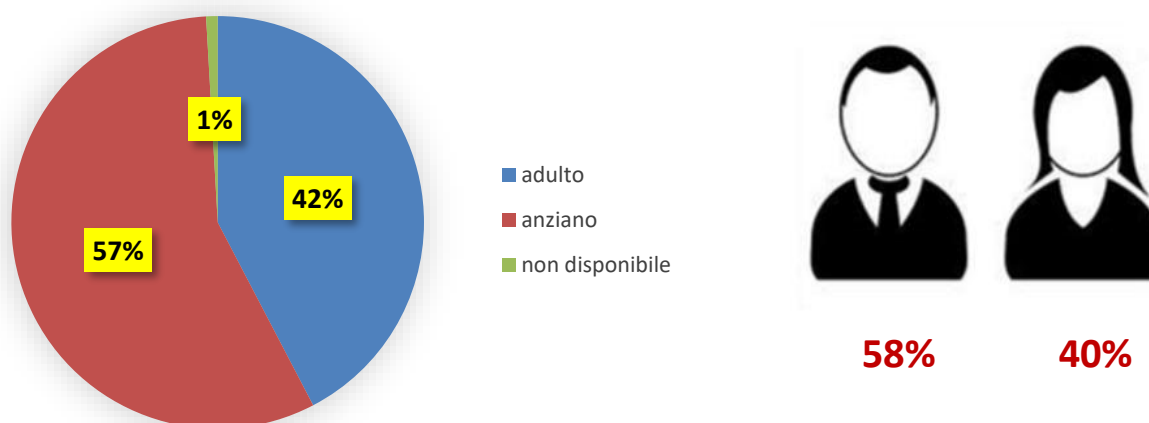


Figura 1: Distribuzione delle segnalazioni per “fascia di età e genere” dei pazienti affetti da COVID-19 in Lombardia.

L’esito delle segnalazioni (**figura 2**) più frequentemente riportato è il miglioramento (n=53; 47,7%), seguito da risoluzione completa (n=25; 22,5%) e non ancora guarito (n=14; 12,6%). Il 59,5% (n=66) riguarda casi gravi; di queste, il 9,9% (n=11) sono segnalazioni riportanti gravità “decesso”; i decessi segnalati relativi a soggetti risultati positivi a COVID-19 rappresentano il 35,5% dei decessi totali segnalati nel periodo di riferimento Gennaio – Aprile 2020 (n= 38).

Le segnalazioni ad esito fatale sono mostrate nel dettaglio in **tabella 3**, in 6 casi il decesso ha coinvolto pazienti anziani (età compresa tra 70 e 84 anni), in 5 casi pazienti adulti (tra i 58 e i 64 anni); 9 soggetti erano maschi, 2 femmine. In 4 casi il segnalatore ritiene che il farmaco possa aver contribuito al decesso, in 6 che non sia imputabile al farmaco, in 1 (1,96%) la causa risulta sconosciuta.

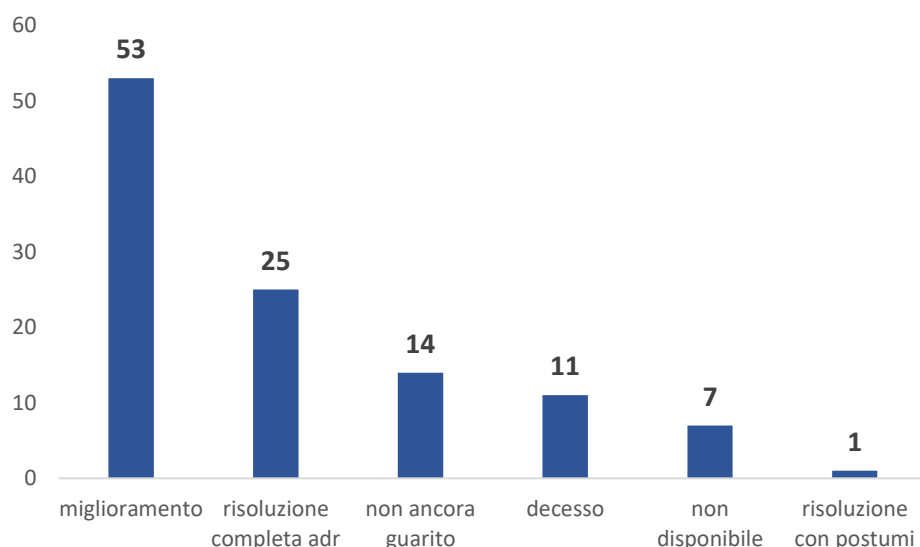


Figura 2: Distribuzione delle segnalazioni per “Esito” dei pazienti affetti da COVID-19 in Lombardia.

Sesso	Anni	Farmaci sospetti	ADR segnalata (MedDRA PT)	Causa del decesso
maschio	84	MOROCTOCOG ALFA (FATTORE VIII DI COAGULAZIONE, RICOMBINANTE)	Anticorpi anti-fattore VIII positivi, Emorragia cerebrale	il farmaco può avere contribuito
maschio	81	ACIDO ACETILSALICILICO, DABIGATRAN	Anemia, Emorragia gastrointestinale, Interazione farmacologica	il farmaco può avere contribuito
maschio	77	IDROXICLOROCHINA, RITONAVIR, DARUNAVIR	Eritema multiforme, Esantema eritematoso, Neutrofilia, Pustolosi esantematica acuta generalizzata	causa sconosciuta
maschio	76	TOCILIZUMAB	Emorragia cerebrale, Morte, Trombocitopenia, Uso off-label	il farmaco può avere contribuito
maschio	74	WARFARIN	Anemia, Ematoma retroperitoneale, Rapporto internazionale normalizzato aumentato	il farmaco può avere contribuito
maschio	70	AZITROMICINA, IDROXICLOROCHINA	Interazione farmacologica, Transaminasi aumentate	non dovuto al farmaco
femmina	64	SILTUXIMAB	Morte	non dovuto al farmaco

maschio	64	EMPAGLIFLOZIN	Chetoacidosi diabetica, Iperglicemia	non dovuto al farmaco
Sesso	Anni	Farmaci sospetti	ADR segnalata (MedDRA PT)	Causa del decesso
maschio	63	SILTUXIMAB	Morte	non dovuto al farmaco
maschio	59	REMDESIVIR	Infezione polmonare, Sepsi stafilococcica	non dovuto al farmaco
femmina	58	SILTUXIMAB	Morte	non dovuto al farmaco

Tabella 3: Sintesi delle segnalazioni con esito “decesso” dei pazienti affetti da COVID-19 in Lombardia.

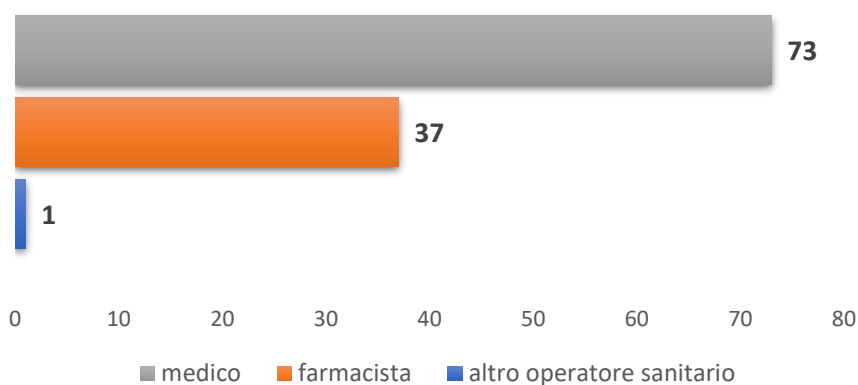


Figura 3: Distribuzione delle segnalazioni per “Qualifica del segnalatore” dei pazienti affetti da COVID-19 in Lombardia.

La principale fonte di segnalazione è rappresentata dal medico per il 65,7% (n=73), seguita dal farmacista per il 33,3% (n= 37) prevalentemente ospedalieri (**figura 3**).

Le 111 schede contengono complessivamente 287 ADR, la maggior parte delle quali riguarda:

- Uso off-label (84; 9,3%)
- Diarrea (22; 7,7%)
- QT dell'elettrocardiogramma prolungato (12; 4,2%).

La maggior parte delle ADR riguarda pertanto un uso “off-label” (n=84), che coinvolgono in 53 casi (63,1%) soggetti anziani (età compresa tra 65 e 85anni), in 30 (35,7%) soggetti adulti (tra i 34 e i 64 anni), mentre in 1 caso il dato non è disponibile. Più della metà di queste ADR (n=48) è stata classificata come grave, in 34 casi non grave e in 2 casi è stato segnalato il decesso del paziente (per una visione dettagliata e approfondita di questi casi si rimanda all'**appendice 1** presente in calce al report).

I farmaci maggiormente segnalati come sospetti nei casi in cui è codificato un uso off-label sono:

- Idrossiclorochina (associata a reazioni avverse come prolungamento del tratto QT, bradicardia sinusale, tachicardia ventricolare, flutter atriale, fibrillazione atriale, extrasistoli).
- Tocilizumab (associato a reazioni avverse come neutropenia e leucopenia).
- Lopinavir/Ritonavir (associati a reazioni avverse come diarrea, appetito ridotto, dolore addominale).

La **Tabella 4** riporta il numero di segnalazioni di sospetta ADR in soggetti COVID-19 positivi nel I quadrimestre 2020 suddivise per struttura sanitaria di riferimento del segnalatore; si evidenzia come siano per la quasi totalità provenienti dalle strutture ospedaliere della Regione Lombardia rispetto a quelle territoriali.

Struttura sanitaria	N° segnalazioni	% sul totale
ASST DEGLI SPEDALI CIVILI DI BRESCIA	27	24,32%
ASST GRANDE OSP. METROPOLITANO NIGUARDA	23	20,72%
ASST SANTI PAOLO E CARLO	10	9,01%
ASST PAPA GIOVANNI XXIII	7	6,31%
ASST MELEGNANO E DELLA MARTESANA	6	5,41%
ASST-FATEBENEFRATELLI-SACCO	6	5,41%
ASST DI LODI	5	4,50%
ASST DI VIMERCATE	4	3,60%
ASST RHODENSE	4	3,60%
EUDRAVIGILANCE	3	2,70%
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO - MILANO	3	2,70%
ASST DI CREMONA	2	1,80%
ASST NORD MILANO	2	1,80%
ATS DELL'INSUBRIA	2	1,80%
ICS MAUGERI SPA SOCIETA' BENEFIT PAVIA	2	1,80%
ASST DELLA FRANCIACORTA	1	0,90%
ASST DELLA VALCAMONICA	1	0,90%
ASST DI BERGAMO EST	1	0,90%
ATS DI BERGAMO	1	0,90%
POLICLINICO SAN DONATO	1	0,90%
Totale complessivo	111	100,00%

Tabella 4: Distribuzione delle segnalazioni da COVID-19 per struttura sanitaria in Lombardia nel I quadrimestre 2020.

Appendice 1 – Sintesi delle segnalazioni dei pazienti affetti da COVID-19 in Lombardia (uso off-label)

Sesso	Anni	ADR segnalata (Meddra PT)	Farmaci sospetti	Gravità
M	42	Gamma-glutamyltransferasi aumentata, Latticodeidrogenasi ematica aumentata, Transaminasi aumentate, Uso off-label	LOPINAVIR, RITONAVIR, PIPERACILLINA/TAZOBACTAM	altra condizione clinicamente rilevante
F	75	Diarrea, Eruzione cutanea, Malattia da reflusso gastroesofageo, Uso off-label	LOPINAVIR/RITONAVIR	non grave
M	84	Appetito ridotto, Dolore addominale superiore, Uso off-label	CLOROCHINA	non grave
M	83	Diarrea, Uso off-label	LOPINAVIR/RITONAVIR	non grave
M	77	Nausea, Vomito, Uso off-label	LOPINAVIR/RITONAVIR	non grave

Sesso	Anni	ADR segnalata (Meddra PT)	Farmaci sospetti	Gravità
M	63	Diarrea, Uso off-label	LOPINAVIR/RITONAVIR	non grave
M	55	Appetito ridotto, Astenia, Diarrea, Nausea, Uso off-label	LOPINAVIR/RITONAVIR	non grave
M	76	Diarrea, Uso off-label	LOPINAVIR/RITONAVIR	non grave
F	50	Diarrea, Uso off-label, Vomito	LOPINAVIR/RITONAVIR	altra condizione clinicamente rilevante
F	55	Diarrea, Nausea, Uso off-label	LOPINAVIR/RITONAVIR	altra condizione clinicamente rilevante
M	58	Diarrea, Uso off-label	LOPINAVIR/RITONAVIR	altra condizione clinicamente rilevante
F	49	Diarrea, Uso off-label, Dolore addominale	LOPINAVIR/RITONAVIR	non grave
M	77	Eritema multiforme, Esantema eritematoso, Neutrofilia, Pustolosi esantematica acuta generalizzata, Uso off-label	DARUNAVIR, IDROXICLOROCHINA, RITONAVIR	decesso
M	80	Nausea, Uso off-label	LOPINAVIR/RITONAVIR	non grave
F	76	QT dell'elettrocardiogramma prolungato, Uso off-label	DARUNAVIR/COBICISTAT, IDROXICLOROCHINA	non grave
F	34	Leucopenia, Trombocitopenia, Uso off-label	IDROXICLOROCHINA	ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione
M	75	Diarrea, Uso off-label	IDROXICLOROCHINA	non grave
M	71	Appetito ridotto, Diarrea, Uso off-label	LOPINAVIR/RITONAVIR	non grave
M	67	Diarrea, Uso off-label	LOPINAVIR/RITONAVIR	non grave
F	73	Appetito ridotto, Diarrea, Uso off-label, Nausea	LOPINAVIR/RITONAVIR	non grave
F	75	Appetito ridotto, Diarrea, Uso off-label, Nausea	LOPINAVIR/RITONAVIR	non grave
M	58	Diarrea, Nausea, Uso off-label	LOPINAVIR/RITONAVIR	non grave
M	55	Diarrea, Reazione cutanea, Uso off-label	DARUNAVIR/COBICISTAT	non grave
M	84	QT dell'elettrocardiogramma prolungato, Uso off-label	IDROXICLOROCHINA	non grave
M	81	Diarrea, Uso off-label	LOPINAVIR/RITONAVIR	non grave
M	79	Appetito ridotto, Diarrea, Uso off-label	LOPINAVIR/RITONAVIR	non grave
M	73	Appetito ridotto, Uso off-label	LOPINAVIR/RITONAVIR	non grave

Sesso	Anni	ADR segnalata (Meddra PT)	Farmaci sospetti	Gravità
M	64	Eritema, Eruzione cutanea maculo-papulare, Ipersensibilità, Uso off-label	REMDESIVIR, PIPERACILLINA/TAZOBACTAM	ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione
M	76	Tachicardia ventricolare, Uso off-label	IDROXICLOROCHINA, LOPINAVIR/RITONAVIR	altra condizione clinicamente rilevante
F	71	QT dell'elettrocardiogramma prolungato, Uso off-label	IDROXICLOROCHINA	altra condizione clinicamente rilevante
F	45	Diarrea, Uso off-label, Malessere	IDROXICLOROCHINA	non grave
F	83	QT dell'elettrocardiogramma prolungato, Uso off-label	IDROXICLOROCHINA	altra condizione clinicamente rilevante
M	40	Transaminasi aumentate, Uso off-label	IDROXICLOROCHINA	non grave
M	64	Dispnea, Uso off-label	TOCILIZUMAB	non grave
F	80	QT dell'elettrocardiogramma prolungato, Uso off-label	IDROXICLOROCHINA, LOPINAVIR/RITONAVIR	altra condizione clinicamente rilevante
M	75	QT dell'elettrocardiogramma prolungato, Uso off-label	IDROXICLOROCHINA, AZITROMICINA	altra condizione clinicamente rilevante
F	39	Neutropenia, Uso off-label	TOCILIZUMAB	altra condizione clinicamente rilevante
F	non disponibile	Trombocitopenia, Uso off-label	AZITROMICINA, IDROXICLOROCHINA, ENOXAPARINA	altra condizione clinicamente rilevante
F	63	Lesione del fegato, Transaminasi aumentate, Uso off-label	IDROXICLOROCHINA, LEVOFLOXACINA	altra condizione clinicamente rilevante
M	81	QT dell'elettrocardiogramma prolungato, Uso off-label	IDROXICLOROCHINA	altra condizione clinicamente rilevante
M	69	Neutropenia, Uso off-label	TOCILIZUMAB	altra condizione clinicamente rilevante
M	68	QT dell'elettrocardiogramma prolungato, Uso off-label	IDROXICLOROCHINA	altra condizione clinicamente rilevante
M	56	Ascesso durale, Disfunzione motoria, Dolore al collo, Dolore muscoloscheletrico, Uso off-label	TOCILIZUMAB	ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione
M	74	Bradycardia sinusale, Infezione da Coronavirus, Uso off-label	AZITROMICINA, IDROXICLOROCHINA	ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione
F	68	Eruzione cutanea pruriginosa, Uso off-label	IDROXICLOROCHINA	non grave

Sesso	Anni	ADR segnalata (Meddra PT)	Farmaci sospetti	Gravità
F	83	Orticaria, Uso off-label	IDROXICLOROCHINA, LOPINAVIR/RITONAVIR	non grave
M	59	Linfopenia, Uso off-label	TOCILIZUMAB	non grave
M	85	QT dell'elettrocardiogramma prolungato, Uso off-label	IDROXICLOROCHINA	altra condizione cl clinicamente rilevante
M	82	QT dell'elettrocardiogramma prolungato, Uso off-label	ALOPERIDOLO, AZITROMICINA, IDROXICLOROCHINA, TEICOPLANINA	altra condizione cl clinicamente rilevante
F	83	Fibrillazione atriale, Ipokaliemia, Ipossia, Uso off-label	IDROXICLOROCHINA	ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione
F	68	Pancreatite acuta, Uso off-label	DARUNAVIR, DARUNAVIR/COBICISTAT, RITONAVIR	ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione
F	71	Flutter atriale, Ipossia, Uso off-label	IDROXICLOROCHINA	altra condizione cl clinicamente rilevante
M	69	Anemia, Uso off-label	ENOXAPARINA, CLOPIDOGREL/ACIDO ACETILSALICILICO	ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione
M	78	Eruzione cutanea, Uso off-label	TOCILIZUMAB	ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione
M	72	Emoglobina diminuita, Leucopenia, Neutropenia, Transaminasi aumentate, Uso off-label	IDROXICLOROCHINA	altra condizione cl clinicamente rilevante
F	71	QT dell'elettrocardiogramma prolungato, Uso off-label	IDROXICLOROCHINA	altra condizione cl clinicamente rilevante
F	67	Leucopenia, Uso off-label, Linfopenia	TOCILIZUMAB	ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione
F	53	Perforazione intestinale, Uso off- label	TOCILIZUMAB	altra condizione cl clinicamente rilevante
M	76	Emorragia cerebrale, Morte, Trombocitopenia, Uso off - label	TOCILIZUMAB	decesso
F	74	Anemia, Emorragia gastrointestinale, Uso off-label	ENOXAPARINA, EPARINA	ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione
F	78	QT dell'elettrocardiogramma prolungato, Uso off-label	AZITROMICINA, IDROXICLOROCHINA	altra condizione cl clinicamente rilevante
M	62	Ematoma, Emorragia, Uso off-label	ENOXAPARINA	ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione

Sesso	Anni	ADR segnalata (Meddra PT)	Farmaci sospetti	Gravità
M	76	Ipertransaminasemia, Uso off-label	LOPINAVIR/RITONAVIR	ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione
F	49	Eruzione cutanea, Eruzione cutanea maculo-papulare, Ipertransaminasemia, Uso off-label	IDROXICLOROCHINA, LOPINAVIR/RITONAVIR, CEFTRIAXONE	ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione
M	76	Eritema, Esantema pustoloso, Pustolosi esantematica acuta generalizzata, Uso off-label	AZITROMICINA, DARUNAVIR, IDROXICLOROCHINA, RITONAVIR, AMLODIPINA, ENOXAPARINA	ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione
F	56	Disturbo orale, Eritema multiforme, Eruzione cutanea pruriginosa, Eruzione cutanea vescicolare, Esantema pustoloso, Sindrome di Stevens-Johnson, Uso off-label	DARUNAVIR ETANOLATO/COBICISTAT/ EMTRICITABINA/TENOFOV IR ALAFENAMIDE FUMARATO, IDROXICLOROCHINA, DOLUTEGRAVIR/ABACAVIR/LAMIVUDINA	ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione
F	68	Dermatite esfoliativa generalizzata, Esfoliazione cutanea, Uso off-label	IDROXICLOROCHINA	ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione
M	58	Aspartato aminotransferasi, Ipertransaminasemia, Uso off-label	IDROXICLOROCHINA, LOPINAVIR/RITONAVIR, PIPERACILLINA/AZOBACTAM	ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione
F	83	Trombocitopenia, Uso off-label	RUXOLITINIB	non grave
F	69	Diarrea, Infezione da Coronavirus, Uso off-label	IDROXICLOROCHINA, LOPINAVIR/RITONAVIR	non grave
F	69	Esantema eritematoso, Pustolosi esantematica acuta generalizzata, Uso off-label	IDROXICLOROCHINA	non grave
F	60	Diabete steroideo, Iperglicemia, Uso off-label	DESAMETASONE	altra condizione clinicamente rilevante
M	34	Diabete steroideo, Uso off-label	DESAMETASONE	non grave
M	73	Glucosio ematico anormale, Uso off-label	DESAMETASONE	altra condizione clinicamente rilevante
F	70	Anemia, Vomito, Uso off-label	IDROXICLOROCHINA, LOPINAVIR/RITONAVIR	ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione

Sesso	Anni	ADR segnalata (Meddra PT)	Farmaci sospetti	Gravità
M	49	Leucopenia, Uso off-label	TOCILIZUMAB	non grave
M	65	Perforazione intestinale, Uso off-label	TOCILIZUMAB, DESAMETASONE	ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione
M	45	Aspergillosi broncopolmonare, Uso off-label	TOCILIZUMAB	ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione
M	60	Anemia, Ematoma muscolare, Interazione farmacologica, Uso off-label	ENOXAPARINA, EPARINA	altra condizione clinicamente rilevante
F	60	Herpes genitale, Infezione da Candida, Uso off-label	TOCILIZUMAB	ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione
M	70	Enzima epatico aumentato, Uso off-label	IDROXICLOROCHINA, LOPINAVIR/RITONAVIR	non grave
M	71	Extrasistoli, Infezione da Coronavirus, Ipossia, Uso off-label	IDROXICLOROCHINA	ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione

Bibliografia

1. <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus>, Fonte Ministero della Salute, data ultima verifica 21 maggio 2020.
2. <https://www.aifa.gov.it/en/web/guest/emergenza-covid-19>, Fonte AIFA, sezione relativa all'emergenza Covid-19.
3. <https://www.aifa.gov.it/en/web/guest/sicurezza-dei-farmaci>, Fonte AIFA, data ultima verifica 8 giugno 2020.
4. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/COVID19_segnalazione_sospette_reazioni_avverse, Fonte EMA, Segnalazione di sospette reazioni avverse ai medicinali nei pazienti con COVID-19, 21 aprile 2020.
5. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Comunicato_AIFA_gestione_ADR_COVID-19_04.05.2020.pdf/427af718-2c83-3985-5f21-50fb6cd842d0, Fonte AIFA, 4 maggio 2020.