

LA SEGNALAZIONE SPONTANEA DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A FARMACI E VACCINI IN LOMBARDIA - 2019

A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza

LUGLIO 2020



Regione
Lombardia

Centro Regionale di Farmacovigilanza

Direzione Generale Welfare – Struttura Farmaco e Dispositivi medici, CRFV

Piazza Città di Lombardia, 1 - secondo 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.....	1
ANDAMENTO NAZIONALE DELLE SEGNALAZIONI.....	2
ANDAMENTO DELLE SEGNALAZIONI IN REGIONE LOMBARDIA	6
FONTE DELLA SEGNALAZIONE.....	13
DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI PER SESSO ED ETA'	14
DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI PER GRAVITÀ ED ESITO DELLA REAZIONE AVVERSA	15
SEGNALAZIONI AD ESITO FATALE.....	18
SEGNALAZIONI DA FARMACI (dettaglio per classe ATC, per SOC)	19
QUALITÀ DELLE SEGNALAZIONI	21
SEGNALAZIONI DA VACCINI	25
SINTESI DEI RISULTATI E COMMENTI.....	27
Appendice 1 – Elenco dei responsabili locali di farmacovigilanza	28
Appendice 2 – Sintesi delle segnalazioni con esito decesso	30
Appendice 3 – Principi attivi maggiormente segnalati come sospetti	44
Appendice 4 – Reazioni avverse da farmaci per System Organ Class (SOC)	46
Appendice 5 – Reazioni avverse da vaccini per System Organ Class (SOC)	47

Indice delle figure

Figura 1: Andamento 2010-2019 del numero di segnalazioni totali (per farmaci e per vaccini) in Italia.....	2
Figura 2: Andamento 2010-2019 del numero di segnalazioni per farmaci (a sinistra) e vaccini (a destra) in Italia	3
Figura 3: Distribuzione regionale del numero di segnalazioni per farmaci e vaccini nel 2019	4
Figura 4: Andamento 2010-2019 del numero di segnalazioni totali (per farmaci e per vaccini) in Lombardia.....	6
Figura 5: Andamento 2010-2019 per farmaci (a sinistra) e vaccini (a destra) in Lombardia	6
Figura 6: Distribuzione delle segnalazioni per “Qualifica del segnalatore” in Lombardia nel 2019	13
Figura 7: Distribuzione delle segnalazioni per “Genere” del paziente in Lombardia nel 2019.....	14
Figura 8: Distribuzione delle segnalazioni per “Fascia d’età e genere” dei pazienti in Lombardia nel 2019.....	14
Figura 9: Distribuzione per “Gravità” delle segnalazioni in Lombardia nel 2019.....	15
Figura 10: Distribuzione delle segnalazioni gravi per “Criterio di gravità” in Lombardia nel 2019	16
Figura 11: Distribuzione delle segnalazioni per principi attivi indicati come sospetti, accorpato al “ATC di I livello” in Lombardia nel 2019.....	20
Figura 12: Distribuzione percentuale delle schede con o senza indicazione terapeutica del farmaco sospetto	21
Figura 13: Distribuzione percentuale delle schede con o senza durata del trattamento del principio attivo sospetto.....	22

Figura 14: Distribuzione percentuale delle schede con o senza posologia del principio attivo sospetto	22
Figura 15: Distribuzione percentuale delle schede con o senza informazioni sulle azioni intraprese	23
Figura 16: Distribuzione percentuale delle schede con o senza informazioni sulla risomministrazione del principio attivo sospetto.....	23
Figura 17: Distribuzione percentuale delle schede con o senza informazioni sull'esito delle reazioni avverse segnalate.....	24

Indice delle tabelle

Tabella 1: Numero di segnalazioni e tasso stimato nel I semestre 2019 suddivise per Regione e confronto con il I semestre 2018	3
Tabella 2: Distribuzione regionale del numero di segnalazioni per farmaci e per vaccini nel I semestre 2019, con relativa incidenza percentuale sul totale per regione	5
Tabella 3: Distribuzione per provenienza delle segnalazioni in Lombardia nel I semestre 2019	9
Tabella 4: Distribuzione delle segnalazioni per struttura di riferimento in Lombardia nel primo semestre 2019 (dettaglio per quelle gravi e per quelle da vaccino) e confronto con il primo semestre 2018.	9
Tabella 5: Distribuzione delle segnalazioni per "Qualifica del segnalatore" in Lombardia nel I semestre 2019	13
Tabella 6: Distribuzione per "Gravità" delle segnalazioni in Lombardia nel I semestre 2019	15
Tabella 7: Distribuzione delle segnalazioni gravi per "Criterio di gravità" in Lombardia nel I sem 2019	16
Tabella 8: Distribuzione delle segnalazioni per "Esito" in Lombardia nel I semestre 2019.....	17
Tabella 9: Numero e percentuale di schede non contenenti informazioni importanti sul/i farmaco/i sospetto/i nel 2018 e nel 2019	24
Tabella 10: Distribuzione per Vaccino sospetto delle segnalazioni in Lombardia nel I semestre 2019.....	25

INTRODUZIONE

Il presente rapporto illustra i dati relativi alle segnalazioni di sospette reazioni avverse (Adverse Drug Reaction, ADR) a farmaci e vaccini inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) da parte delle strutture della Regione Lombardia nel 2019 (dati aggiornati al 15/05/2020). A seconda dei casi, sono stati effettuati confronti con i trend storici e con i dati del 2018.

Il rapporto è stato steso in accordo con le indicazioni presenti nella Procedure Operative Standard (POS) per i Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV), pubblicate da AIFA nel giugno 2018.

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.

Si ringraziano i Responsabili Locali di Farmacovigilanza (RLFV) per la collaborazione nella gestione pratica delle attività regionali di farmacovigilanza, che risultano di fondamentale importanza per la salvaguardia della salute pubblica e prevedono nel contesto della pratica clinica una continua valutazione del profilo di sicurezza dei medicinali, la prevenzione di effetti avversi evitabili e la promozione di un appropriato impiego dei medicinali. I nominativi dei RLFV delle strutture lombarde (aggiornati al 11/06/2020) sono riportati in **Appendice 1**.

ANDAMENTO NAZIONALE DELLE SEGNALAZIONI

A livello nazionale, nell'anno 2019 si è registrato un modesto aumento del numero delle segnalazioni, rispetto al 2018. Durante l'anno 2019, infatti, sono state inserite in Rete Nazionale di Farmacovigilanza 65.079 segnalazioni, ovvero il 7,22% in più rispetto alle 60.699 dell'anno precedente, come illustrato in **Figura 1**.

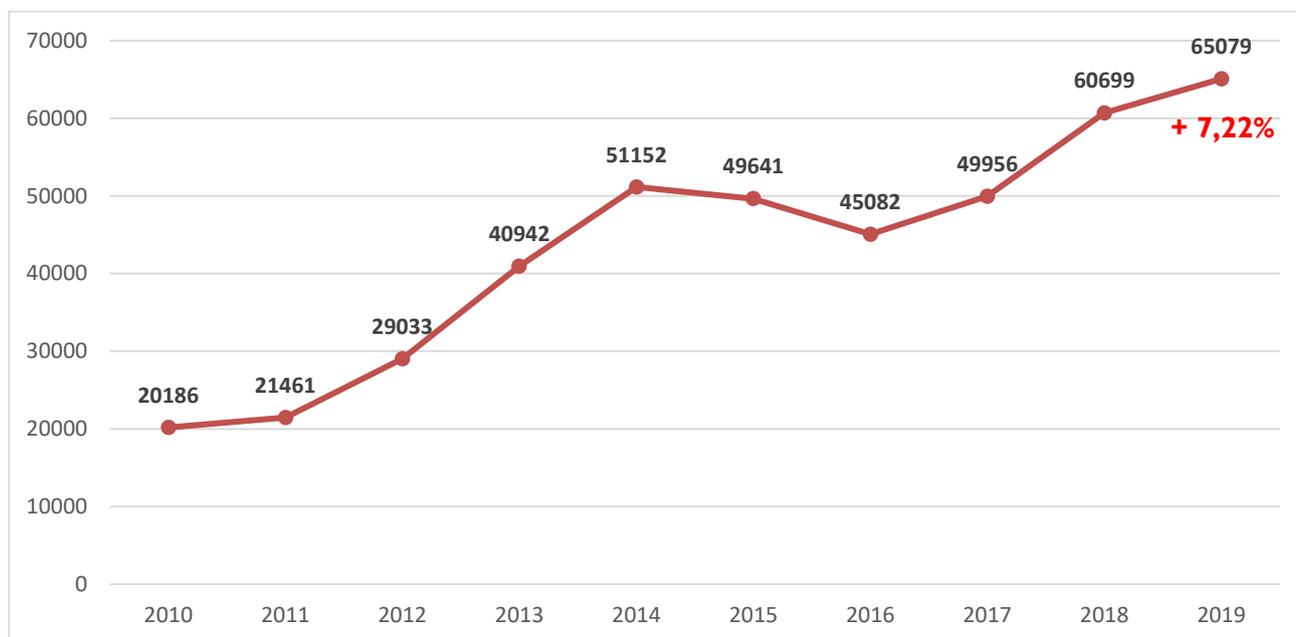


Figura 1: Andamento 2010-2019 del numero di segnalazioni totali (per farmaci e per vaccini) in Italia

Considerando il periodo 2010-2019, la situazione risulta differenziarsi entrando nel dettaglio di farmaci e vaccini (**figura 2**). L'andamento delle segnalazioni da farmaco è tendenzialmente costante e in crescita, nel corso del 2019 si registra un incremento del 9,18% con un numero assoluto di segnalazioni pari a 58.288, che rappresenta il valore massimo storico. Nelle segnalazioni da vaccini, invece, si riscontra un andamento discontinuo con picchi marcati (biennio 2014-2015), seguiti da periodi caratterizzati da poche segnalazioni, nel 2019, infatti, si è registrata una diminuzione del 7,09% rispetto al 2018.

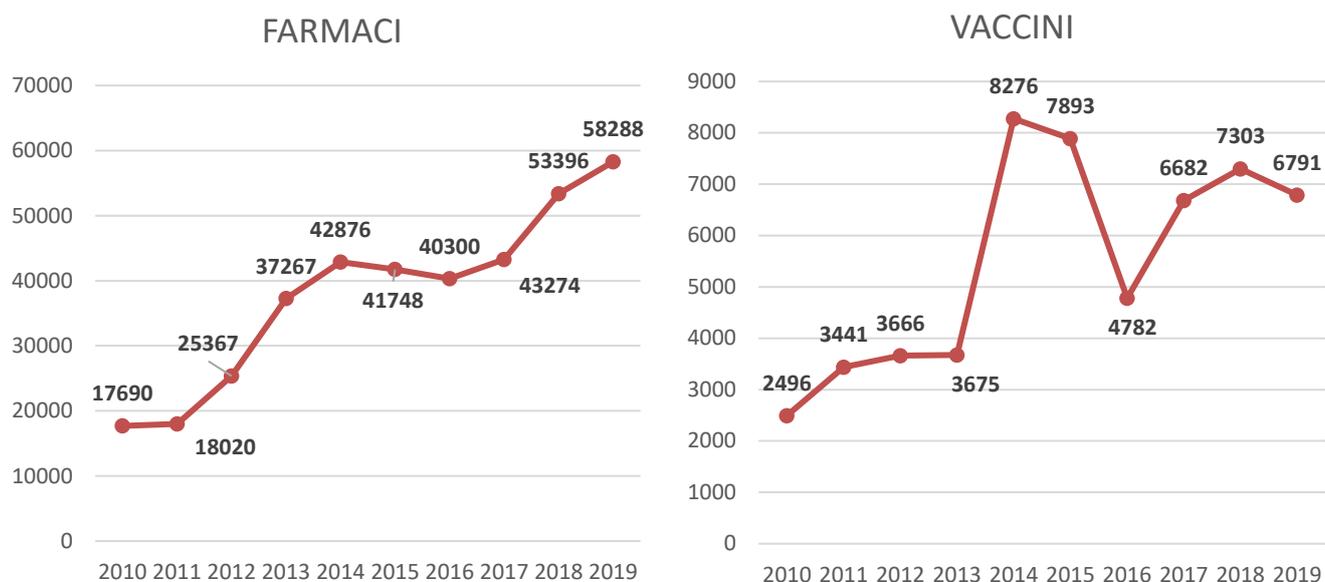


Figura 2: Andamento del numero di segnalazioni in Italia per farmaci (a sinistra) e vaccini (a destra) nel periodo 2010-2019.

La situazione mostra una marcata variabilità osservando le singole Regioni italiane, confrontando i dati del 2019 con quelli del 2018 (**Tabella 1**). Le Regioni con una crescita in valore percentuale più significativa rispetto allo scorso anno sono Campania, Basilicata, Molise seguite da Abruzzo, Sicilia, Sardegna e Lombardia; in tutte le altre Regioni si riscontra invece una diminuzione, più o meno significativa, del numero di segnalazioni (Valle d'Aosta, Emilia Romagna, Liguria e Umbria). Si osserva, inoltre, una diminuzione del 12,39% delle segnalazioni reindirizzate da Eudravigilance alla Rete Nazionale per le quali non è possibile stabilire una specifica struttura sanitaria e/o una Regione di riferimento (conseguenza delle modifiche apportate alla Rete a partire da novembre 2017).

REGIONE	N° segnalazioni 2018	N° segnalazioni 2019	Differenza 2019-2018	Tasso di segnalazione stimato*
Abruzzo	243	294	20,99%	224,16
Basilicata	136	245	80,15%	435,27
Calabria	1037	983	-5,21%	504,85
Campania	5420	12333	127,55%	2125,76
Emilia Romagna	5803	3671	-36,74%	823,19
Friuli Venezia Giulia	1896	1775	-6,38%	1460,64
Lazio	1343	1141	-15,04%	194,08
Liguria	455	334	-26,59%	215,39
Lombardia	13340	14507	8,75%	1441,97
Marche	619	641	3,55%	420,25
Molise	73	115	57,53%	376,29
Piemonte	2667	2863	7,35%	657,19
Provincia Autonoma di Bolzano	216	171	-20,83%	321,93
Provincia Autonoma di Trento	204	256	25,49%	473,11
Puglia	1204	1257	4,40%	311,98
Sardegna	462	531	14,94%	323,86

REGIONE	N° segnalazioni 2018	N° segnalazioni 2019	Differenza 2019-2018	Tasso di segnalazione stimato*
Sicilia	2429	3151	29,72%	630,21
Toscana	7185	6162	-14,24%	1652,17
Umbria	409	303	-25,92%	343,53
Valle d'Aosta	290	169	-41,72%	1344,83
Veneto	5182	5341	3,07%	1088,70
Eudravigilance	10086	8836	-12,39%	/

*Tasso di segnalazione annuale stimato per un milione di abitanti secondo i dati ISTAT del 2019

Tabella 1: Numero di segnalazioni e tasso stimato nel 2019 suddivise per Regione e confronto con il 2018.

Andamenti diversi si riscontrano anche per le segnalazioni da vaccini: le Regioni che presentano la percentuale più elevata sul totale delle segnalazioni inserite in RNF sono Valle D'Aosta (76,92%), Puglia (52,35%) e Veneto (36,02%), come illustrato in **Figura 3** e in **Tabella 2**. Ciò è correlabile all'attivazione di progetti di Vaccinogilanza attiva in queste specifiche Regioni.

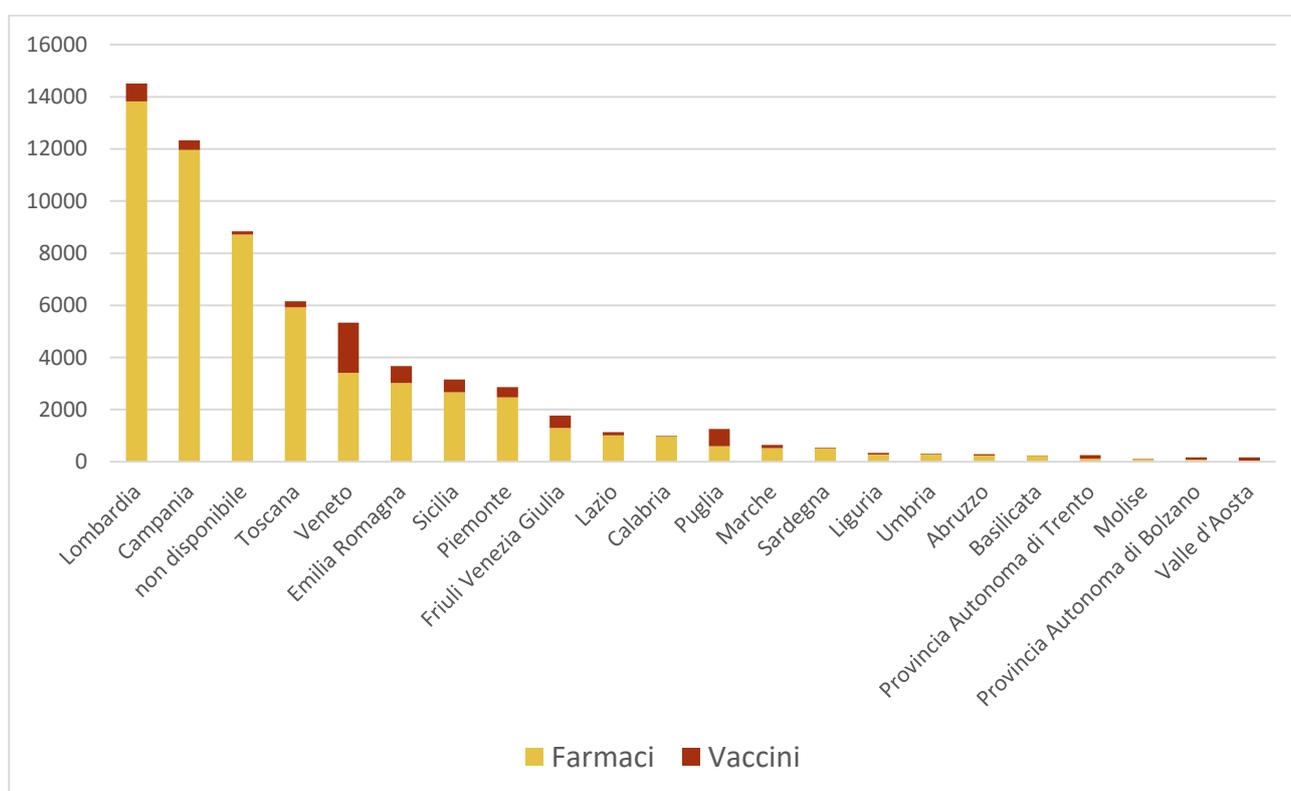


Figura 3: Distribuzione regionale del numero di segnalazioni per farmaci e per vaccini nel 2019.

REGIONE	Farmaci	% sul totale	Vaccini	% sul totale
Abruzzo	242	82,31%	52	17,69%
Basilicata	235	95,92%	10	4,08%
Calabria	966	98,27%	17	1,73%
Campania	11958	96,96%	375	3,04%
Emilia Romagna	3023	82,35%	648	17,65%
Friuli Venezia Giulia	1293	72,85%	482	27,15%
Lazio	1011	88,61%	130	11,39%
Liguria	275	82,34%	59	17,66%
Lombardia	13828	95,32%	679	4,68%
Marche	519	80,97%	122	19,03%
Molise	105	91,30%	10	8,70%
Piemonte	2473	86,38%	390	13,62%
Provincia Autonoma di Bolzano	88	51,46%	83	48,54%
Provincia Autonoma di Trento	120	46,88%	136	53,13%
Puglia	599	47,65%	658	52,35%
Sardegna	511	96,23%	20	3,77%
Sicilia	2668	84,67%	483	15,33%
Toscana	5922	96,11%	240	3,89%
Umbria	274	90,43%	29	9,57%
Valle d'Aosta	39	23,08%	130	76,92%
Veneto	3417	63,98%	1924	36,02%
non disponibile	8722	98,71%	114	1,29%

Tabella 2: Distribuzione regionale del numero di segnalazioni per farmaci e per vaccini nel 2019, con relativa incidenza percentuale sul totale per Regione.

ANDAMENTO DELLE SEGNALAZIONI IN REGIONE LOMBARDIA

In Regione Lombardia si riscontra un aumento del numero di segnalazioni del 8,75% (n=14.507) rispetto al 2018 in cui si erano registrate 13.340 segnalazioni (**Figura 4**). Le segnalazioni da farmaco rappresentano il 95,32 %, mentre quelle da vaccino rappresentano il 4,68% delle segnalazioni totali.

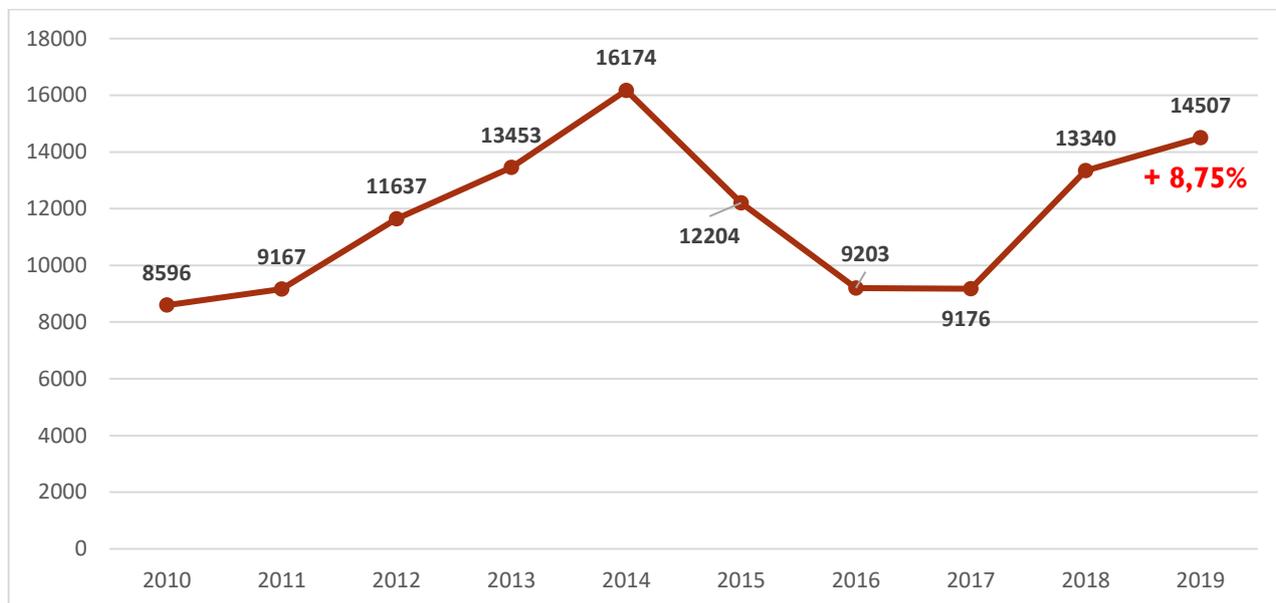


Figura 4: Andamento 2010-2019 del numero di segnalazioni totali (per farmaci e per vaccini) in Lombardia.

Anche a livello lombardo, si riscontra un andamento diverso esaminando le segnalazioni da farmaci e vaccini (**Figura 5**): mentre per i primi si osserva un aumento delle segnalazioni del 8,82% (13.828) rispetto al 2018 (12.707), per i secondi le segnalazioni mostrano un andamento più discontinuo con un aumento del 7,27% rispetto all'anno precedente.

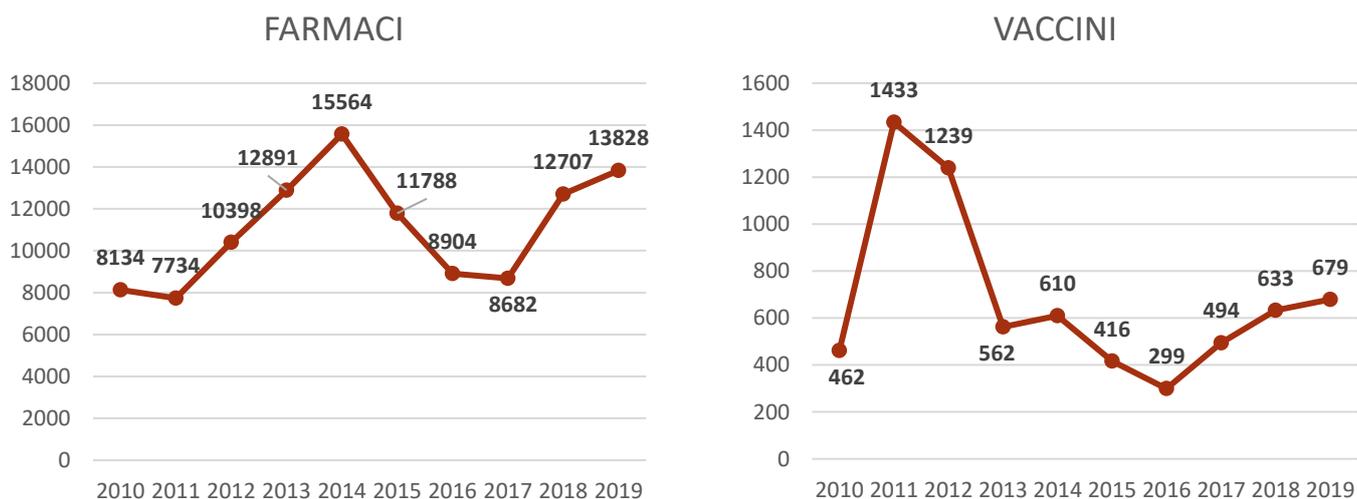


Figura 5: Andamento 2010-2019 del numero di segnalazioni per farmaci (a sinistra) e vaccini (a destra) in Lombardia

La piena attivazione e la prosecuzione dei progetti di farmacovigilanza attiva finanziati con fondi AIFA 2010-2011 ha fortemente contribuito all'aumento del numero di segnalazioni soprattutto nel 2018, mentre nel 2019 l'incremento è stato meno marcato. A conferma di tale evidenza vi è la provenienza

delle segnalazioni; di fatti, le segnalazioni da studio rappresentano il 71,44% del totale, mentre quelle spontanee rappresentano il 28,46% come mostrato in **Tabella 3**.

Tipo di segnalazione	N° segnalazioni	% sul totale
altro	12	0,08%
da studio	10364	71,44%
informazione non disponibile al sender	2	0,01%
spontanea	4129	28,46%
Totale	14507	100,00%

Tabella 3: Distribuzione per provenienza delle segnalazioni in Lombardia nel 2019.

La **Tabella 4** mostra il numero di segnalazioni totali nel 2019 confrontate con il 2018, suddivise per struttura sanitaria del segnalatore, con dettaglio per le segnalazioni gravi e per quelle da vaccino. Si evidenzia una variabilità nell'incidenza soprattutto delle segnalazioni gravi, che come prevedibile per setting di attività, sono più frequenti nelle strutture ospedaliere rispetto a quelle territoriali; esiste inoltre una variabilità tra le strutture nello scostamento (positivo o negativo) del numero di segnalazioni totali rispetto al 2018, con riduzione soprattutto in alcune strutture ospedaliere.

STRUTTURA	2018	2019					
	TOTALI	TOTALI	DIFF % 2019/2018	GRAVI	% sul totale	VACCINI	% sul totale
TOTALE	13340	14507	8,75%	6882	47,44%	679	4,68%
ASST DEGLI SPEDALI CIVILI DI BRESCIA	2348	2584	10,05%	1650	63,85%	149	5,77%
ASST- FATEBENEFRAPELLI -SACCO	1370	1442	5,26%	967	67,06%	107	7,42%
ATS DELL'INSUBRIA	475	749	57,68%	47	6,28%	18	2,40%
ASST DELLA VALLE OLONA	303	723	138,61%	228	31,54%	28	3,87%
OSPEDALE POLICLINICO S. MATTEO - PAVIA	477	549	15,09%	276	50,27%	13	2,37%
ICS MAUGERI SPA SOCIETA' BENEFIT PAVIA	484	542	11,98%	471	86,90%	1	0,18%
ASST DI VIMERCATE	459	520	13,29%	403	77,50%	8	1,54%
ATS DELLA CITTA' METROPOLITANA DI MILANO	256	453	76,95%	67	14,79%	65	14,35%
ASST SANTI PAOLO E CARLO	435	424	-2,53%	148	34,91%	4	0,94%

STRUTTURA	2018	2019					
	TOTALI	TOTALI	DIFF % 2019/2018	GRAVI	% sul totale	VACCINI	% sul totale
ASST DI LECCO	447	390	-12,75%	227	58,21%	7	1,79%
ASST DI BERGAMO OVEST	277	358	29,24%	249	69,55%	16	4,47%
ASST PAPA GIOVANNI XXIII	305	315	3,28%	56	17,78%	8	2,54%
ASST DI MANTOVA	468	314	-32,91%	235	74,84%	20	6,37%
ASST OVEST MILANESE	218	287	31,65%	143	49,83%	6	2,09%
ATS DI BRESCIA	265	281	6,04%	99	35,23%	16	5,69%
ASST DI CREMONA	318	275	-13,52%	144	52,36%	-	-
ISTITUTO S. RAFFAELE - MILANO	512	266	-48,05%	73	27,44%	1	0,38%
ASST GRANDE OSP. METROPOLITANO NIGUARDA	307	261	-14,98%	172	65,90%	-	-
ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA- MILANO	185	260	40,54%	142	54,62%	2	0,77%
ASST DI CREMA	237	244	2,95%	68	27,87%	14	5,74%
non disponibile	242	227	-6,20%	102	44,93%	16	7,05%
ASST MELEGNANO E DELLA MARTESANA	101	184	82,18%	54	29,35%	22	11,96%
ASST DI PAVIA	185	176	-4,86%	26	14,77%	26	14,77%
ASST RHODENSE	273	172	-37,00%	72	41,86%	14	8,14%
ASST DI MONZA	145	170	17,24%	54	31,76%	1	0,59%
ISTITUTO NEUROLOGICO C. BESTA - MILANO	389	170	-56,30%	68	40,00%	-	-
ISTITUTO CLINICO HUMANITAS - ROZZANO	49	159	224,49%	37	23,27%	-	-
OSPEDALE VALDUCE - COMO	102	155	51,96%	74	47,74%	5	3,23%
ASST DEI SETTE LAGHI	101	125	23,76%	35	28,00%	9	7,20%
ATS DELLA BRIANZA	53	115	116,98%	26	22,61%	22	19,13%
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO - MILANO	162	111	-31,48%	36	32,43%	2	1,80%

STRUTTURA	2018	2019					
	TOTALI	TOTALI	DIFF % 2019/2018	GRAVI	% sul totale	VACCINI	% sul totale
ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI - MILANO	89	110	23,60%	9	8,18%	-	-
ASST LARIANA	118	101	-14,41%	27	26,73%	3	2,97%
ASST DEL GARDA	60	99	65,00%	28	28,28%	4	4,04%
ASST DELLA VALTELLINA E DELL'ALTO LARIO	144	92	-36,11%	57	61,96%	1	1,09%
ASST DI LODI	94	92	-2,13%	42	45,65%	3	3,26%
ATS DI BERGAMO	106	91	-14,15%	26	28,57%	11	12,09%
ASST DELLA FRANCIACORTA	31	89	187,10%	43	48,31%	8	8,99%
ATS DELLA VAL PADANA	50	74	48,00%	19	25,68%	8	10,81%
ASST DELLA VALCAMONICA	34	58	70,59%	29	50,00%	3	5,17%
ATS DELLA MONTAGNA	47	50	6,38%	5	10,00%	7	14,00%
IRCCS Istituto Auxologico Italiano	1	46	4500,00%	8	17,39%	1	2,17%
ATS DI PAVIA	57	41	-28,07%	6	14,63%	17	41,46%
ASST NORD MILANO	23	39	69,57%	18	46,15%	2	5,13%
Osp. S.Giuseppe - MULTIMEDICA SPA	8	27	237,50%	3	11,11%	-	-
MULTIMEDICA SPA di Sesto S.G.	24	21	-12,50%	1	4,76%	-	-
OSP. SACRA FAMIGLIA - F.B.F. - ERBA	7	11	57,14%	2	18,18%	-	-
IRCCS Ist.Ort.Galeazzi-MI (Gr.S.DONATO)	7	10	42,86%	4	40,00%	-	-
FONDAZIONE MONZINO - MILANO	3	9	200,00%	3	33,33%	4	44,44%
CENTRO AUXOLOGICO - MILANO	48	8	-83,33%	-	-	-	-
IST. SCIENT. E.MEDEA - BOSISIO PARINI	62	8	-87,10%	-	-	-	-
ASST CENTRO SPEC.ORTOP.TRAU M. G.PINI/CTO	10	6	-40,00%	-	-	-	-

STRUTTURA	2018	2019					
	TOTALI	TOTALI	DIFF % 2019/2018	GRAVI	% sul totale	VACCINI	% sul totale
ISTITUTO S.GIOVANNI DI DIO FBF - BRESCIA	-	2	100,00%	-	-	-	-
OSPEDALE MORIGGIA PELASCINI - GRAVEDONA	2	2	0,00%	-	-	-	-
POLICLINICO SAN DONATO	7	1	-85,71%	-	-	-	-
ICS MAUGERI SPA SOC. BENEFIT MONTESCANO	1	-	-100,00%	-	-	-	-
ICS MAUGERI SPA SOC.BENEFIT- IRCCS TRADATE	1	-	-100,00%	-	-	-	-

Tabella 4: Distribuzione delle segnalazioni per struttura di riferimento in Lombardia nel 2019 (dettaglio per quelle gravi e per quelle da vaccino) e confronto con il 2018.

FONTE DELLA SEGNALAZIONE

La **Tabella 5** e la **Figura 6** illustrano la suddivisione delle segnalazioni in base alla tipologia del segnalatore; la quota più rilevante proviene da medici (60,79%), soprattutto ospedalieri coinvolti in progetti di farmacovigilanza attiva (sebbene la categoria comprenda indistintamente medici ospedalieri e medici del territorio secondo le opzioni disponibili in rete dopo le modifiche effettuate nel novembre 2017).

Circa un terzo delle segnalazioni proviene da farmacisti (28,13%), anche in questo caso prevalentemente ospedalieri impegnati in progetti di farmacovigilanza attiva. Solo l'1,92% delle segnalazioni è effettuata da cittadini o pazienti (n= 278); tali segnalazioni, analizzate nel dettaglio, nel 20,86% dei casi riguardano vaccini e nel 19,06% dei casi antibatterici per uso sistemico.

Qualifica segnalatore	N° segnalazioni
altro operatore sanitario	1329
farmacista	4081
medico	8819
paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria	278
Totale	14507

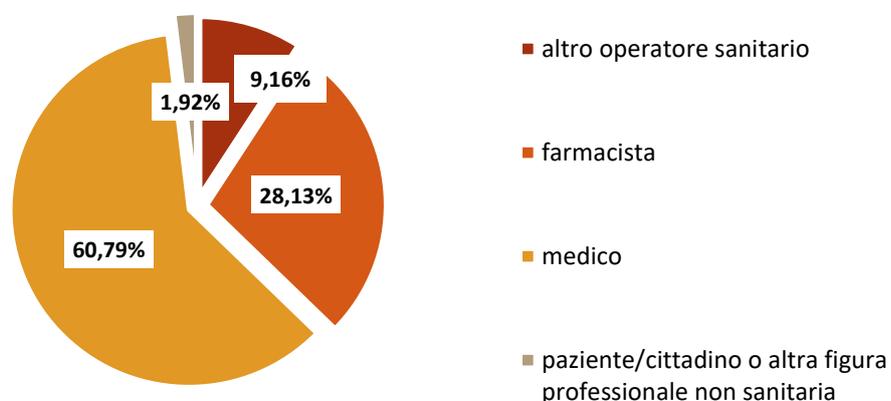


Tabella 5 e Figura 6: Distribuzione delle segnalazioni per “Qualifica del segnalatore” in Lombardia nel 2019.

DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI PER GENERE ED ETÀ

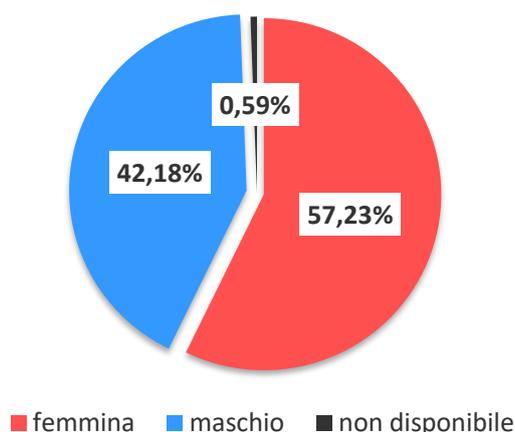


Figura 7: Distribuzione delle segnalazioni per “genere” dei pazienti in Lombardia nel 2019.

La **figura 7** mostra la distribuzione delle segnalazioni per genere dei pazienti; il 42,18% (n= 6119) riguarda soggetti di genere maschile, mentre il 57,23% riguarda soggetti di genere femminile (n= 8303), anche in accordo con evidenze di letteratura a favore di una maggiore segnalazione (sia per maggiore esposizione a medicinali sia per maggiore ricorso al Medico in caso di comparsa di ADR). L’individuazione nella pratica clinica di ADR specifiche nella popolazione femminile potrebbe dunque giocare un ruolo a vantaggio di una maggiore conoscenza dei dati di sicurezza nell’utilizzo dei farmaci.

Nella **figura 8** è riportata la distribuzione delle segnalazioni per genere e fascia d’età dei soggetti; una maggiore percentuale si manifesta, come atteso, in adulti ed anziani (prevalenza nel genere femminile), ascrivibile soprattutto ad un maggiore impiego di medicinali in queste fasce di età (si tratta di soggetti con pluripatologie) e a fattori di natura fisiopatologica.

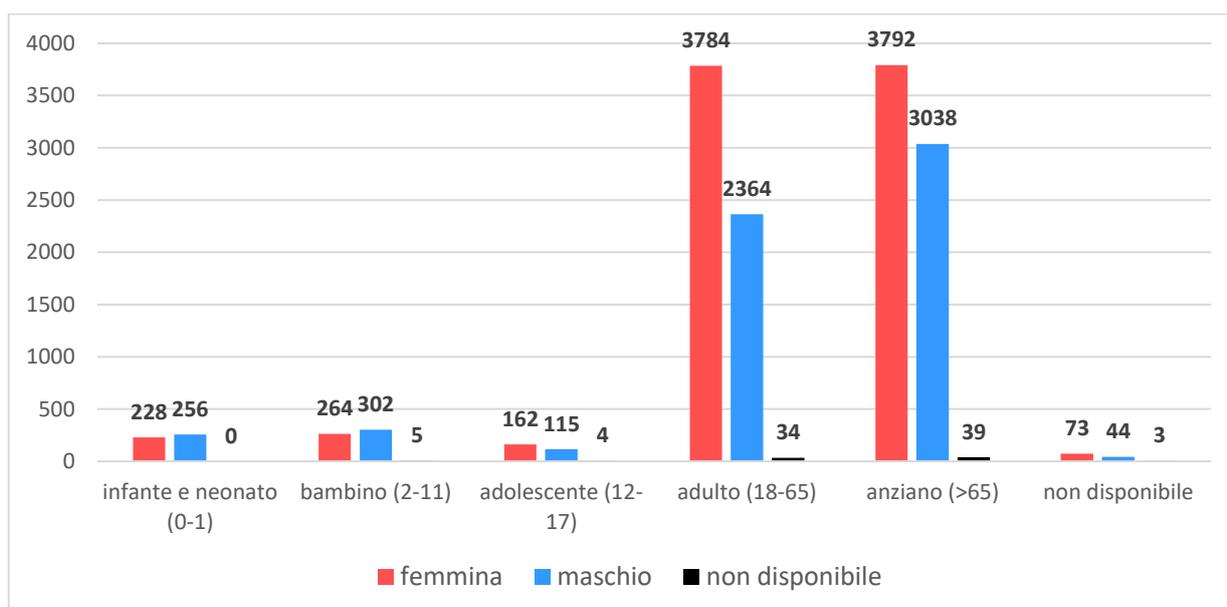
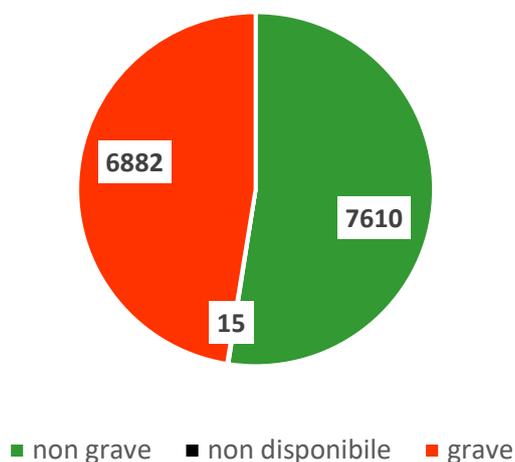


Figura 8: Distribuzione delle segnalazioni per “fascia di età e genere” dei pazienti in Lombardia nel 2019.

DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI PER GRAVITÀ ED ESITO DELLA REAZIONE AVVERSA

I dati lombardi evidenziano come quasi la metà (52,46%, n=7610) delle segnalazioni riguarda casi non gravi (Tabella 6 e Figura 9), quota in aumento rispetto al 46,10% registrato nel 2018.



Gravità	N° segnalazioni	% sul totale
non grave	7610	52,46%
non disponibile	15	0,10%
grave	6882	47,44%
Totale	14507	100,00%

Tabella 6 e Figura 9: Distribuzione per “gravità” delle segnalazioni in Lombardia nel 2019.

Si sottolinea che la normativa di farmacovigilanza richiede di porre particolare attenzione alla gravità della reazione segnalata. Una reazione è definita grave quando:

- È fatale
- Ha provocato o prolungato l’ospedalizzazione
- Ha provocato invalidità grave o permanente
- Ha messo in pericolo la vita del paziente
- Ha causato anomalie congenite e/o difetti alla nascita

La reazione è grave anche quando:

- a) riporta un evento clinicamente rilevante, a prescindere dalle conseguenze. Per facilitare questa valutazione l’EMA ha pubblicato sul suo sito la IME list (Important Medically Event), una lista di eventi considerati clinicamente significativi;

- b) segnala una mancanza di efficacia, in modo particolare per farmaci “salvavita”, contraccettivi, vaccini;
- c) è riconducibile a
 - Disturbi congeniti, familiari e genetici.
 - Neoplasie benigne, maligne e non specificate (inclusi cisti e polipi).
 - Infezioni e infestazioni.
 - Trasmissione di un agente infettante attraverso il medicinale.

La maggior parte delle reazioni gravi riporta come criterio di gravità “altra condizione clinicamente rilevante” (48,94%), seguita da “ospedalizzazione o il prolungamento di quest’ultima” (45,89%). Le segnalazioni con gravità “decesso” sono 106 (1,53%) e vengono dettagliate nel paragrafo successivo “Segnalazioni ad esito fatale”. La classificazione delle reazioni gravi per criterio di gravità è descritta nella **Tabella 7** e nella **Figura 10**.

Criterio di gravità	N° segnalazioni
altra condizione clinicamente rilevante	3369
anomalie congenite/deficit del neonato	3
decesso	106
invalidità grave o permanente	53
ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	3158
pericolo di vita	193
Totale	6882

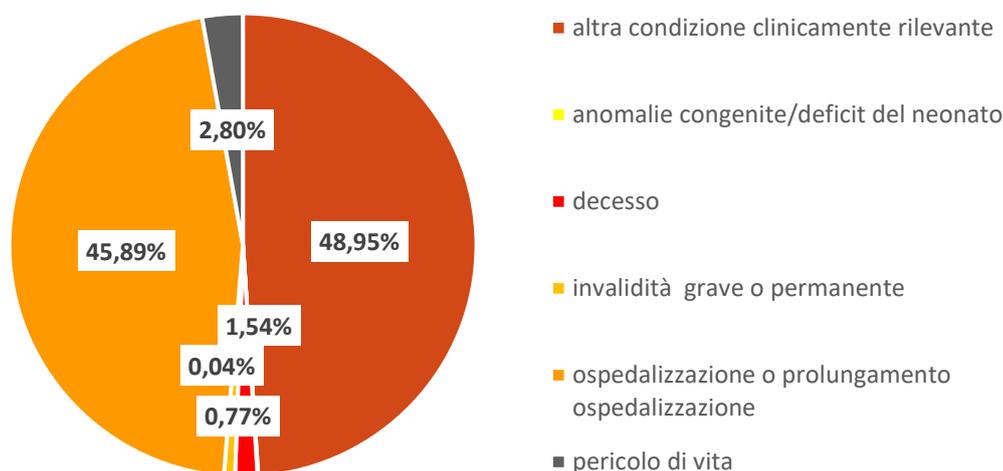


Tabella 7 e Figura 10: Distribuzione delle segnalazioni gravi per “Criterio di gravità” in Lombardia nel 2019.

Dato rilevante è la presenza di tre segnalazioni riportanti come criterio di gravità “anomalie congenite/deficit del neonato”, due delle quali provenienti da medici e una da cittadino/paziente. Le schede compilate dal medico riportano come reazione avversa codificata “aborto spontaneo” e “ipospadia” in seguito all’assunzione di farmaci utilizzati per la Sclerosi Multipla (fingolimod cloridrato e dimetilfumarato). Per entrambi i farmaci, il riassunto delle caratteristiche del prodotto riporta (nei paragrafi “4.3 controindicazioni”, “4.4 avvertenze speciali e precauzioni di impiego”, “4.6 fertilità, gravidanza e allattamento”) un aumento del rischio di malformazioni congenite quando è somministrato durante la gravidanza. La segnalazione proveniente da cittadino riporta, invece, una “inefficacia del farmaco” (contraccettivo: gestodene/etinilestradiolo), con conseguente inizio di una gravidanza. Nel commento del segnalatore sono riportati, inoltre, gli esami effettuati dalla gestante che attestano la buona salute del bambino. Pertanto, in quest’ultimo caso si tratta di una errata attribuzione del criterio di gravità.

Tra le reazioni gravi, vi è anche una significativa differenza rispetto al 2018 per le reazioni che riportano come criterio di gravità “invalidità grave o permanente”, per lo più compilate da cittadini/pazienti (n= 53 vs 27 dell’anno precedente). Tra queste, analizzando le reazioni avverse per sistema e apparato coinvolto (System Organ Class, SOC), le più frequenti hanno coinvolto il sistema nervoso (20,72%).

Per quel che concerne l’esito (**Tabella 8**), il caso è migliorato nel 46,69% dei casi e si è risolta nel 33,98%; mentre 106 sono i casi ad esito fatale. Rispetto al 2018 si evidenzia una diminuzione del numero di segnalazioni prive di indicazioni riguardanti l’esito (8,69% vs 11,98%). Questo aspetto verrà approfondito in dettaglio più avanti nel paragrafo “Qualità delle segnalazioni”.

Esito	N° segnalazioni	% sul totale
decesso	106	0,73%
miglioramento	6773	46,69%
non ancora guarito	1243	8,57%
non disponibile	1260	8,69%
risoluzione completa adr	4930	33,98%
risoluzione con postumi	195	1,34%
Totale	14507	100,00%

Tabella 8: Distribuzione delle segnalazioni per “Esito” in Lombardia nel 2019.

SEGNALAZIONI AD ESITO FATALE

Nel 2019 sono state segnalate 106 reazioni ad esito fatale, che rappresentano lo 0,73% delle segnalazioni totali e l'1,54% di quelle gravi (+20,45% rispetto al 2018, in cui sono stati segnalati 88 casi di decesso).

In 81 casi (76,41%) il decesso ha coinvolto pazienti anziani (età compresa tra 66 e 94 anni), in 18 (16,98%) pazienti adulti (tra i 40 e i 64 anni), in un caso un soggetto di 9 anni, in un altro un neonato di 4 mesi e negli altri 5 (4,72%) il dato non è disponibile. Non sono stati segnalati decessi riguardanti adolescenti; 49 pazienti erano di genere femminile (46,23%) e 56 (52,83%) di genere maschile, mentre in un caso il dato non è disponibile.

In 43 casi (40,57%) il segnalatore ritiene che il farmaco possa aver contribuito al decesso, in 20 (18,87%) che sia dovuto alla reazione avversa, in 15 (14,15%) che non sia imputabile al farmaco, in 3 (2,83%) la causa risulta sconosciuta e non disponibile nei 25 rimanenti (25,58%).

I farmaci maggiormente segnalati come sospetti sono: dabigatran (in 10 casi), warfarin (8), acido acetilsalicilico (9) e metformina (7). Le reazioni avverse maggiormente registrate sono: emorragia cerebrale in 17 pazienti, emorragia gastrointestinale-rettale (9) e arresto cardiaco in 8. In 2 casi la reazione avversa segnalata è stata "suicidio riuscito", relativa ad un uomo di 82 anni (farmaco sospetto zolpidem) e ad una donna di 64 anni (farmaco sospetto risperidone); in entrambi i casi la causa del decesso dalle segnalazioni risulta sconosciuta.

Si rimanda all'**Appendice 2** per la descrizione in dettaglio di tutti i casi ad esito fatale.

SEGNALAZIONI DA FARMACI (dettaglio per classe ATC, per SOC)

La distribuzione dei principi attivi indicati come sospetti, accorpata al I livello della classificazione ATC, è rappresentata in **figura 11**. Dall'analisi per categorie terapeutiche sono stati esclusi i vaccini appartenenti alla classe J (antimicrobici generali e per uso sistemico), che sono discussi nella sezione successiva.

Il maggior numero di segnalazioni ha coinvolto classi di medicinali largamente utilizzati in ambito ospedaliero, che rappresenta il setting di maggiore segnalazione in Lombardia, quali in particolare le classi J (antimicrobici per uso sistemico), B (sangue e organi emopoietici) e L (antineoplastici e immunomodulatori). L'elevato numero di segnalazioni con farmaci di classe L (n=2.646, 17,09% sul totale) è imputabile, oltre ai farmaci antitumorali, anche a quelli per il trattamento della sclerosi multipla, oggetto di un progetto specifico di farmacovigilanza attiva. Analogamente, la segnalazione per farmaci di classe B (n=2681, 17,31%) risulta elevata a causa dell'uso prevalentemente ospedaliero; seguono i farmaci della classe N (farmaci del sistema nervoso) con 1.949 segnalazioni (12,59%), implicati per il 16,49% nelle segnalazioni di abuso da farmaci (n=367) e per il 10,51% nelle segnalazioni di errore terapeutico (n=234).

Come si osserva in **Appendice 3** i principi attivi maggiormente segnalati nel 2019 sono: warfarin (n=826, 5,04% sul totale), associazione amoxicillina/acido clavulanico (n=767, 4,68% sul totale), acido acetilsalicilico (n=598, 3,65% sul totale) e apixaban (n=256, 1,56% sul totale).

In **Appendice 4** sono riportate le reazioni avverse suddivise per sistema e apparato coinvolto (System Organ Class, SOC). Il totale delle ADR segnalate è pari a 30.146, tra queste, le più frequenti sono quelle cutanee, in particolare prurito (n=1.121), orticaria (n=1.027), eruzione cutanea (n= 947). Meno frequente ma di maggiore gravità sono la sindrome di Stevens-Johnson, la sindrome Dress, la sindrome di Lyell e la Pustolosi esantematica acuta generalizzata (rispettivamente con 8, 6, 4 e 3 casi).

Come atteso, anche reazioni avverse che coinvolgono l'apparato gastrointestinale sono molto frequenti: vomito (n=691), nausea (n=678), diarrea (n=479) e dolore addominale (n=546). Altre reazioni numericamente significative sono: dispnea (n=523, "Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche"), cefalea (n=331, "Patologie del sistema nervoso centrale"), anemia, neutropenia, trombocitopenia e leucopenia (n= 480; 311; 173; 105 "Patologie del sistema emolinfopoietico").

Importante sottolineare che 340 (1,13% del totale) e 478 (1,59%) riportano come ADR "farmaco inefficace" ed "errore terapeutico"; i farmaci indicati come sospetti nelle segnalazioni da inefficacia terapeutica appartengono per il 31,71% alla classe ATC C (sistema cardiovascolare); mentre quelli indicati come sospetti nelle segnalazioni di errore terapeutico appartengono per il 43,90% alla classe N (sistema nervoso centrale).

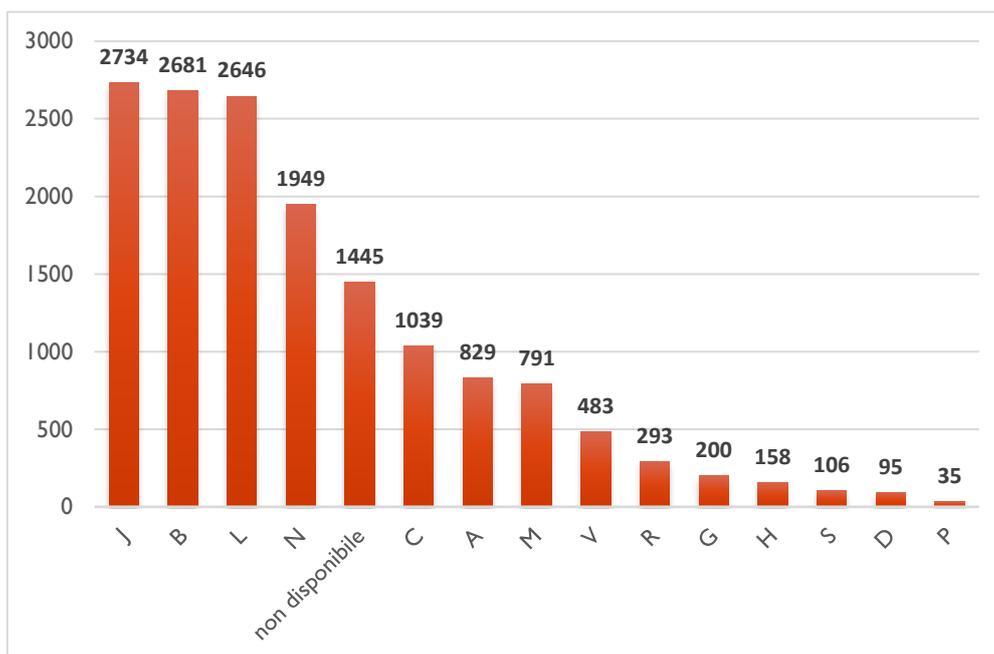


Figura 11: Distribuzione delle segnalazioni per principi attivi indicati come sospetti, accorpati per “ATC di I livello” in Lombardia nel 2019.

QUALITÀ DELLE SEGNALAZIONI

Tra i compiti che AIFA assegna ai CRFV, ricompresi nelle POS, vi è il controllo della codifica, completezza e qualità del dato inserito in RNF. I requisiti minimi per l'inserimento della scheda (segnalatore identificabile, paziente, reazione avversa e farmaco sospetto) difficilmente sono esaustivi per la completa valutazione del caso. Per stabilire il nesso di causalità tra farmaco sospetto ed evento avverso segnalato, infatti, sono importanti numerose altre informazioni.

Di seguito vengono riportati i dati mancanti nelle segnalazioni della regione Lombardia nel 2019, in base alle analisi e richieste ai Responsabili Locali di Farmacovigilanza riguardanti la qualità effettuate dal CRFV.

- **Indicazione terapeutica:** è il motivo per cui il farmaco sospetto è stato somministrato.
- Il dato è mancante in 1.040 schede (6,79%), dato in diminuzione rispetto alle 1.426 schede (10,12%) del 2018 (**Figura 12**).

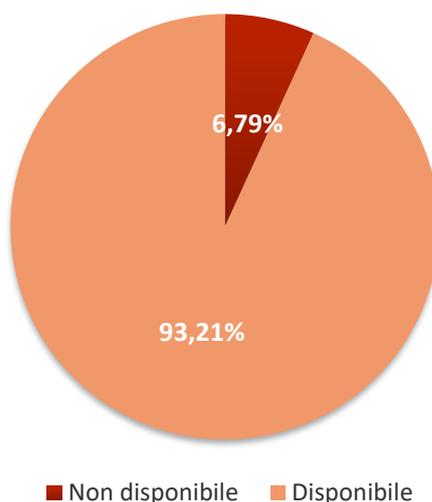


Figura 12: Distribuzione percentuale delle schede con o senza indicazione terapeutica del principio attivo sospetto.

- **Inizio e fine terapia:** permette di valutare la correlazione temporale tra l'insorgenza della reazione avversa e l'assunzione del farmaco sospetto.
- La data di inizio terapia non è riportata in 2.654 schede (17,55%) rispetto alle 3.376 dell'anno precedente (24,19%).
- La data di fine terapia non è indicata in 4.631 schede (30,91%), mentre nel 2018 era un dato mancante in 4.984 (36,11%) (**Figura 13**).

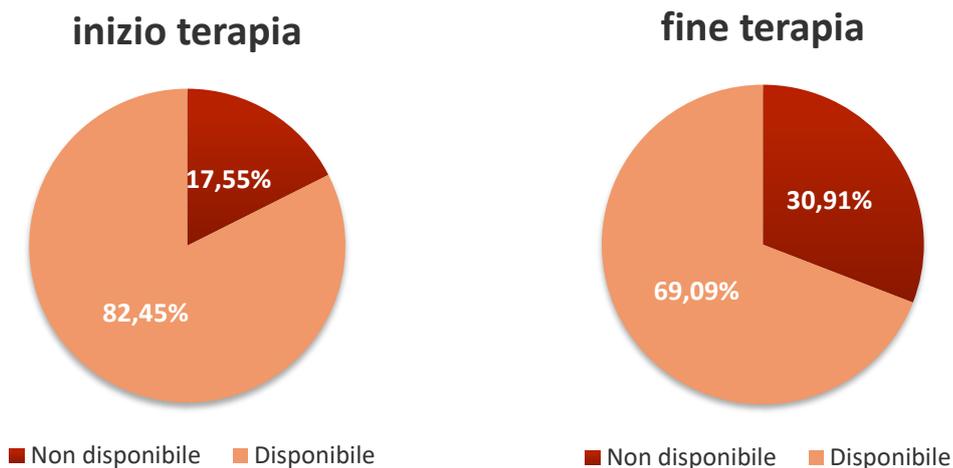


Figura 13: Distribuzione percentuale delle schede con o senza durata del trattamento del principio attivo sospetto.

- **Posologia:** permette di valutare se la reazione avversa è in qualche misura dose correlata.
- Il dato è mancante in 1.371 schede (8,30%) rispetto alle 2.062 schede (13,53%) del 2018 (**Figura 14**).

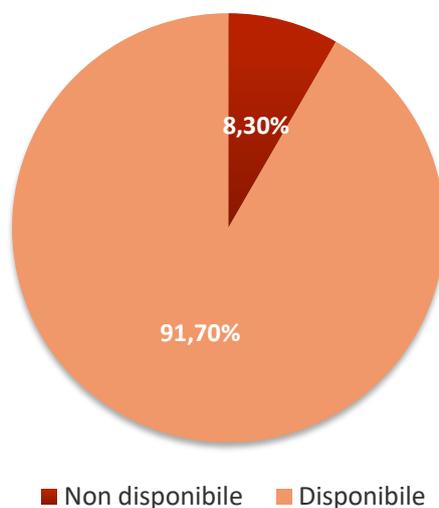


Figura 14: Distribuzione percentuale delle schede con o senza posologia del principio attivo sospetto.

- **Azioni intraprese:** i dati riguardanti le azioni intraprese e la sospensione del farmaco sospetto (dechallenge) seguita dall'eventuale miglioramento della reazione avversa, costituiscono un'informazione di grande rilevanza per definire la relazione di causalità tra l'ADR ed il farmaco.

- Il dato è mancante in 1.485 schede (9,95%) rispetto alle 2.744 del 2018 (19,88%) come mostrato in **Figura 15**.

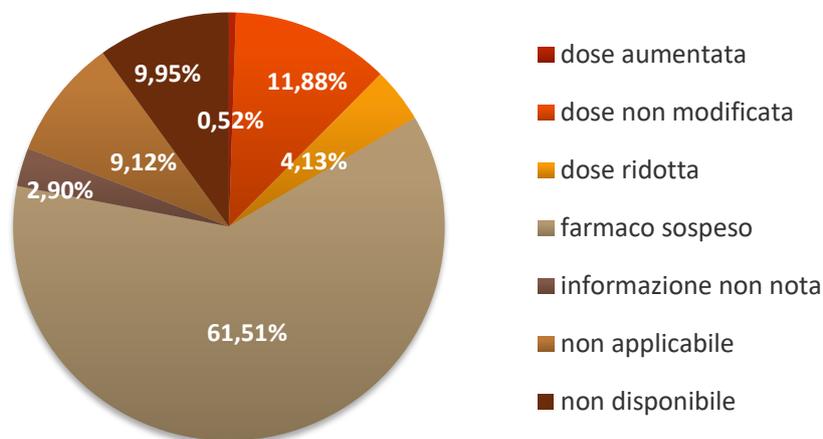


Figura 15: Distribuzione percentuale delle schede con o senza informazioni sulle azioni intraprese.

- **Rechallenge:** un'informazione ancor più rilevante, qualora disponibile, riguarda la risomministrazione del farmaco sospetto (rechallenge) e l'eventuale ricomparsa della reazione avversa.
- Il dato è mancante in 5.392 schede (36,24%), rispetto alle 5.792 del 2018 (che rappresentavano il 42,30% del totale delle segnalazioni), **Figura 16**.

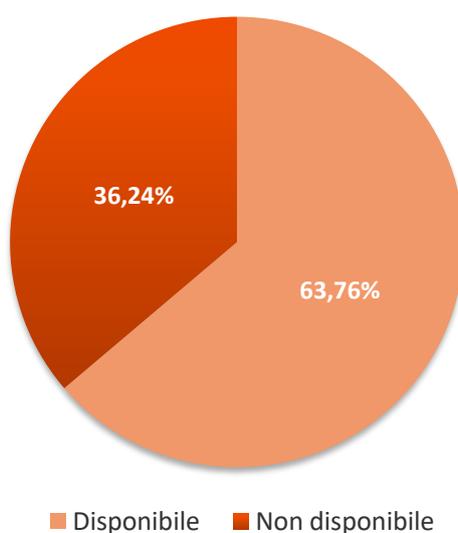


Figura 16: Distribuzione percentuale delle schede con o senza informazioni sulla risomministrazione del p.a sospetto.

- **Esito:** Il dato è mancante in 1.260 schede (8,69%) rispetto alle 1.589 (11,89%) del 2018 (**Figura 17**).

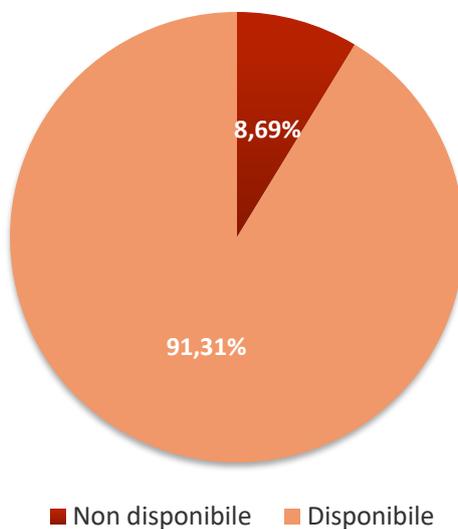


Figura 17: Distribuzione percentuale delle schede con o senza informazioni sull’esito della reazione avversa segnalata.

In ultima analisi e di particolare rilevanza, si è osservato un aumento del numero di schede “complete”, ovvero provviste di tutti i dati sul farmaco sospetto e ADR segnalata (come da POS AIFA), si è passati dal 36,25% di segnalazioni complete sul totale nel 2018 al 39,22% nel 2019 (**Tabella 9**).

Anno	Segnalazioni Complete	Segnalazioni Totali	% sul totale
2018	5.341	14.732	36,25%
2019	6.258	15.958	39,22%

Tabella 9: Numero e percentuale di schede complete di dati richiesti da AIFA nel 2018 e nel 2019.

SEGNALAZIONI DA VACCINI

Le segnalazioni da vaccini inserite in RNF nel 2019 sono state 679 e rappresentano il 4,68% delle segnalazioni totali (7,10% in più rispetto alle segnalazioni da vaccino del 2018); relativamente alla fonte, sono classificabili nel modo seguente:

- Medico – 522 segnalazioni (76,88%).
- Paziente – 58 segnalazioni (8,54%).
- Farmacista – 51 segnalazioni (7,51%).
- Altro operatore sanitario – 48 segnalazioni (7,07%).

Per quanto riguarda la gravità, 151 segnalazioni (22,24% sul totale delle segnalazioni da vaccino) sono state classificate come gravi, 528 (77,76%) come non gravi.

Le segnalazioni gravi sono specificate nel modo seguente:

- 89 altra condizione clinicamente rilevante;
- 53 ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione;
- 5 invalidità grave o permanente;
- 3 decessi;
- 1 pericolo di vita.

Come riportato in **Tabella 10** i vaccini con il maggior numero di segnalazioni risultano essere: meningococco di tipo B, esavalente, pneumococcico polisaccaridico coniugato 13 valente adsorbito. Le reazioni avverse più frequenti sono quelle generalizzate e condizioni relative alla sede di somministrazione, a cui seguono patologie riguardanti la cute e il tessuto sottocutaneo, il sistema nervoso e quello gastrointestinale, in linea con quanto registrato nel 2018. Si rimanda all'**appendice 5** per dati in dettaglio.

VACCINO	N° segnalazioni
VACCINO MENINGOCOCCO B MULTICOMPONENTE	192
VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOPHILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	81
VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	80
VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	68
VACCINO ROTAVIRUS	65
VACCINO INFLUENZA VIRIONE SPLIT INATTIVATO	61
VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO	49
VACCINO PAPPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6 11 16 18 31 33 45 52 58)	35
VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA	32
VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/TETANO	27
VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO C CONIUGATO CON TOSSOIDE DIFTERICO	23
VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO A C W135 Y CONIUGATO CON TOSSOIDE TETANICO	16
VACCINO PNEUMOCOCCICO	14

VACCINO	N° segnalazioni
VACCINO INFLUENZA INATTIVATO	12
VACCINO EPATITE A	10
VACCINO INFLUENZA VIRUS FRAMMENTATO	9
VACCINO PAPILOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6 11 16 18)	9
VACCINO VARICELLA VIVO	9
ANATOSSINA TETANICA	5
VACCINO EPATITE B	5
VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO A C W135 Y CONIUGATO CON TOSSOIDE DIFTERICO	5
LISATO BATTERICO POLIVALENTE	4
VACCINO DIFTERITE ADSORBITO/PERTOSSE ADSORBITO/TETANO ADSORBITO	4
VACCINO DIFTERITE ADSORBITO/TETANO ADSORBITO	4
VACCINO TIFOIDEO VIVO USO ORALE	3
VACCINO EPATITE B DA DNA RICOMBINANTE	2
VACCINO INFLUENZA ADIUVATO CON MF59C.1	2
VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO ADSORBITO	2
TOSSOIDE DIFTERICO PURIFICATO/TOSSOIDE TETANICO PURIFICATO/POLIOVIRUS INATTIVATO	1
TOSSOIDE DIFTERICO/TOSSOIDE TETANICO/TOSSOIDE PERTOSSICO/EMOAGGLUTININA FILAMENTOSA/VACCINO POLIOMIELITICO INATTIVATO/POLISACCARIDE HAEMOFILUS INFLUENZAE CONIUGATO CON PROTEINA DEL TETANO	1
VACCINO ENCEFALITE GIAPPONESE	1
VACCINO FEBBRE GIALLA VIVO	1
VACCINO HERPES ZOSTER VIVO ATTENUATO	1
VACCINO INFLUENZA PANDEMICO	1
VACCINO MENINGOCOCCICO POLISACCARIDICO	1
VACCINO MORBILLO VIVO	1
VACCINO POLIOMIELITICO USO ORALE	1

Tabella 10: Distribuzione per vaccino sospetto delle segnalazioni in Lombardia nel 2019.

SINTESI DEI RISULTATI E COMMENTI

Nel corso del 2019 rispetto al 2018 si registra a livello regionale un aumento del numero di segnalazioni di sospette ADR (n=14.507, 8,75%), più rilevante per quelle da farmaci (+8,82%) rispetto a quelle da vaccini (+7,27%); tale incremento è rilevabile in modo disomogeneo nelle strutture sanitarie. Nel contesto nazionale, la Lombardia si colloca al primo posto per numero assoluto di segnalazioni (14.507) con un tasso di 1.441,97 segnalazioni x milione di abitanti; il 47,44% di esse è classificato come grave.

I progetti di farmacovigilanza attiva (fondi AIFA 2010-2011), prevalentemente sviluppati nel setting ospedaliero, hanno contribuito all'aumento delle segnalazioni, in continuità con quanto registrato nel 2018, e hanno influenzato gli elementi principali delle segnalazioni: contesto di origine (71,44% "da studio"), fonte del segnalatore (60,79% medici e 28,13% farmacisti, quasi unicamente ospedalieri), farmaci maggiormente coinvolti (antineoplastici-immunomodulatori, antimicrobici ed emopoietici).

Di pari passo con l'incremento quantitativo delle segnalazioni, durante l'anno si è assistito anche ad un miglioramento qualitativo delle stesse. Tale miglioramento è frutto dell'attività di monitoraggio costante delle schede inserite in RNF effettuata dal CRFV ed iniziata nel 2018. Tale attività è possibile grazie alla continua collaborazione con i Responsabili Locali di Farmacovigilanza, ai quali è affidata la funzione finale di apporto delle integrazioni e/o modifiche richieste. I dati interessati da una maggiore completezza sono stati quelli inerenti il farmaco sospetto e la ADR ad esso correlata (indicazione terapeutica, azioni intraprese, rechallenge, esito, ecc.), informazioni fondamentali ai fini della valutazione del nesso di causalità.

Il CRFV auspica che questa fattiva collaborazione possa rendere il sistema di segnalazione regionale sempre più efficiente e tempestivo ai fini di promuovere un uso sempre più sicuro e appropriato dei medicinali, consentendo di rilevare potenziali segnali di allarme a beneficio di tutti i pazienti.

Appendice 1 – Elenco dei responsabili locali di farmacovigilanza

STRUTTURA

ASST GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO NIGUARDA
ASST SANTI PAOLO E CARLO
ASST FATEBENEFRAPELLI SACCO
ASST CENTRO SPECIALISTICO ORTOPEDICO GAETANO PINI
ASST OVEST MILANESE
ASST RHODENSE
ASST NORD MILANO
ASST MELEGNANO E DELLA MARTESANA
ASST DI LODI
ASST DEI SETTE LAGHI
ASST DELLA VALLE OLONA
ASST LARIANA
ASST DELLA VALTELLINA E DELL'ALTO LARIO
ASST DELLA VALCAMONICA
ASST DI LECCO
ASST DI MONZA
ASST DI VIMERCATE
ASST PAPA GIOVANNI XXIII
ASST DI BERGAMO OVEST
ASST DI BERGAMO EST
ASST DEGLI SPEDALI CIVILI DI BRESCIA
ASST DELLA FRANCIACORTA
ASST DEL GARDA
ASST DI CREMONA
ASST DI MANTOVA
ASST DI CREMA
ASST DI PAVIA
ATS DELLA CITTA' METROPOLITANA DI MILANO
ATS DELL'INSUBRIA
ATS DELLA MONTAGNA
ATS DELLA BRIANZA,
ATS DI BERGAMO
ATS DI BRESCIA
ATS DELLA VAL PADANA
ATS DI PAVIA
OSP. S. GIUSEPPE - MULTIMEDICA SPA
ISTITUTO AUXOLOGICO – MILANO
ICS MAUGERI SPA SOCIETA' BENEFIT - IRCCS TRADATE
IST. SCIENT. E. MEDEA - BOSISIO PARINI
ICS MAUGERI SPA SOCIETA' BENEFIT - IRCCS LUMEZZANE
ICS MAUGERI SPA SOCIETA' BENEFIT - IRCCS CASTEL
GOFFREDO
FONDAZIONE MONZINO – MILANO

RESPONSABILE LOCALE

LUONI ANGELA
DI BENEDETTO DOMENICA
CLEMENTI EMILIO
MAINARDI ENNIO ALESSIO
CAVALLARI ALESSANDRA
BORIN FRANCA
MERIGGI SILVIA
CURSANO RITA
GELOSA MATTEO
MALESCI ANNA
RUFFATO GIOVANNA
CLERICI LUISA
CANCLINI LUCIA
VENDER ANGIOLA
LA TORRE GIULIA
FOSSA' DIEGO
SIRONI MARITA
LORINI MONIA
OGGIONNI EMANUELA
FERRANTE DAVIDE
BETTONI DARIA
STRINGHINI MARIA GRAZIA
PETULLA MARTA
MACHIARELLI ANDREA
PEZZINI BARBARA
SAVOLDELLI MANUELA
LODI MARIANGELA
FOLCHINO RACHELE
MAGGIONI GIANLUIGI
GARI SILVIA
MARANGON VERONICA
GANDOLFI LUCIANA
BALLARDINI ALESSANDRA
SPEZIALI ALESSIA
DELLAGIOVANNA MIROSA
ATZENI FRANCESCA
MARCONI MARIAPAOLA
PAPETTI LAURA
LONGONI CRISTINA
PRICOLO VINCENZO
PRICOLO VINCENZO
OMODEO SALE' EMANUELA

STRUTTURA

ISTITUTO S. RAFFAELE – MILANO
S.M. NASCENTE - FOND. DON C. GNOCCHI – MILANO
ISTITUTO MONDINO – PAVIA
ICS MAUGERI SPA SOCIETA' BENEFIT MONTESCANO
ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA – MILANO
ISTITUTO S. GIOVANNI DI DIO FBF – BRESCIA
IST. CLIN. HUMANITAS – ROZZANO
ICS MAUGERI SPA SOCIETA' BENEFIT - IRCCS LISSONE
ICS MAUGERI SPA SOCIETA' BENEFIT - IRCCS CAMALDOLI
ICS MAUGERI SPA SOCIETA' BENEFIT - IRCCS PAVIA BOEZIO
IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi - MILANO

POLICLINICO SAN DONATO

MULTIMEDICA SPA di Sesto S.G.
I.N.R.C.A. – CASATENOVO
ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI – MILANO
ISTITUTO NEUROLOGICO C. BESTA – MILANO
OSPEDALE POLICLINICO S. MATTEO – PAVIA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO – MILANO
OSP.SACRA FAMIGLIA - F.B.F. – ERBA
OSPEDALE VALDUCE – COMO
OSPEDALE MORIGGIA PELASCINI – GRAVEDONA

RESPONSABILE LOCALE

FAZIO MARIA
NORBERTI NICOLETTA
GERVASIO LUISA
LOSURDO ANNA
OMODEO SALE' EMANUELA
BRESCIANI BRIONI MARINA
PIERI GABRIELLA
GENTILI MARTA
GENTILI MARTA
LOSURDO ANNA
PIERI FEDERICA
DRAGONETTI MARIA
MARGHERITA
CALABRETTO ELISABETTA
MISURACA CLEMENTINA
RE BARBARA
PASQUARIELLO ANGELA
CALVI MONICA
MAZZUCHELLI MICHELA
GEROSA LORENZO PIETRO
BORIN GIOVANNI
BOTTA' LUISA

Appendice 2 – Sintesi delle segnalazioni con esito decesso

ANNI	SESSO	REAZIONE AVVERSA (MedDRA PT)	FARMACI SOSPETTI	FARMACI CONCOMITANTI	CAUSA DI DECESSO
61	M	Edema delle labbra, Eritema, Infiammazione della mucosa, Singhiozzo	ALLOPURINOLO		dovuto alla reazione avversa
74	F	Pressione endocranica aumentata, Sepsi	IDARUCIZUMAB	DIGOSSINA, DILTIAZEM	ND
69	M	Dispnea, Ipossia, Malattia polmonare interstiziale	PEMBROLIZUMAB		non dovuto al farmaco
77	M	Emorragia rettale	APIXABAN		ND
88	M	Acidosi metabolica, Dispnea, Dolore addominale, Edema polmonare, Ipossia, Malessere, Nausea, Sincope, Vomito	ACETAZOLAMIDE	AMLODIPINA, CLOPIDOGREL, LISINA, OMEPRAZOLO, RAMIPRIL/IDROCLOROTIAZIDE	il farmaco può avere contribuito
ND	F	Emorragia, Melena	DABIGATRAN		ND
88	F	Sopore	VILDAGLIPTIN/METFORMINA	ACIDO ACETILSALICILICO, AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO, FLURAZEPAM, GABAPENTIN, INSULINA, LEVOTIROXINA, LOSARTAN	il farmaco può avere contribuito
93	F	Rapporto internazionale normalizzato aumentato	ACENOCUMAROLO	ACENOCUMAROLO, BISOPROLOLO, DIGOSSINA, FUROSEMIDE, INSULINA, OMEPRAZOLO, POTASSIO	non dovuto al farmaco
84	M	Anuria, Azotemia, Conta delle piastrine diminuita, Creatinina ematica aumentata, Elettroliti ematici anormali, Itterizia, Sonnolenza, Transaminasi aumentate	RISPERIDONE		il farmaco può avere contribuito
81	F	Emorragia cerebrale	EDOXYBAN		ND

ANNI	SESSO	REAZIONE AVVERSA (MedDRA PT)	FARMACI SOSPETTI	FARMACI CONCOMITANTI	CAUSA DI DECESSO
68	F	Arresto cardio-respiratorio, Prolungamento dell'intervallo PR dell'elettrocardiogramma	LACOSAMIDE	CIPROFLOXACINA, CLONAZEPAM, FUROSEMIDE, LINEZOLID, MEROPENEM, METOCLOPRAMIDE, MIDAZOLAM, ONDANSETRONE, PERAMPANEL, POTASSIO, PROPOFOL, SODIO	ND
81	F	Itterizia	PAZOPANIB		il farmaco può avere contribuito
67	M	Diarrea, Eruzione cutanea papulare, Infiammazione della mucosa, Sepsi	CABOZANTINIB		ND
84	F	Epistassi	ACIDO ACETILSALICILICO	ALLOPURINOLO, BISOPROLOLO, DARBEPOETINA ALFA, EZETIMIBE, FUROSEMIDE, INSULINA, INSULINA LISPRO DA DNA RICOMB/INSULINA LISPRO PROTAMINA, OMEPRAZOLO, VALSARTAN	non dovuto al farmaco
89	M	Coma, Emiparesi, Emorragia cerebrale	ACIDO ACETILSALICILICO, WARFARIN	FUROSEMIDE, OMEPRAZOLO	il farmaco può avere contribuito
90	M	Emorragia cerebrale, Rapporto internazionale normalizzato aumentato	WARFARIN		il farmaco può avere contribuito
87	F	Anemia, Emorragia rettale, Shock emorragico	DABIGATRAN		non dovuto al farmaco
89	F	Emorragia cerebrale, Rapporto internazionale normalizzato aumentato	WARFARIN	BISOPROLOLO, DIGOSSINA, FLECAINIDE, LEVOTIROXINA, PANTOPRAZOLO, SIMVASTATINA	il farmaco può avere contribuito

ANNI	SESSO	REAZIONE AVVERSA (MedDRA PT)	FARMACI SOSPETTI	FARMACI CONCOMITANTI	CAUSA DI DECESSO
90	F	Anemia, Ematoma muscolare	ENOXAPARINA	FUROSEMIDE, OMEPRAZOLO, PARACETAMOLO/CODEINA, POTASSIO	il farmaco può avere contribuito
88	M	Edema polmonare acuto, Embolia polmonare	IBRUTINIB	ACIDO ACETILSALICILICO	ND
48	ND	Dispnea, Dolore toracico, Insufficienza respiratoria	TERIFLUNOMIDE		dovuto alla reazione avversa
57	F	Emorragia cerebrale	EPARINA		non dovuto al farmaco
85	M	Lesione traumatica renale acuta, Pancitopenia	COLCHICINA	ALLOPURINOLO, AMLODIPINA, APIXABAN, CALCIO, DIGOSSINA, FUROSEMIDE, NEBIVOLOLO, SPIRONOLATTONE	il farmaco può avere contribuito
90	M	Emiparesi, Emorragia cerebrale	APIXABAN	AMIODARONE	il farmaco può avere contribuito
9	F	Arresto cardiaco, Creatinfosfochinasi ematica, Cromaturia, Ipertrigliceridemia, Segmento ST dell'elettrocardiogramma anormale, Sovradosaggio accidentale, Troponina aumentata	PROPOFOL		ND
87	M	Epatite acuta	AMIODARONE	ACIDO ACETILSALICILICO, APIXABAN, BISOPROLOLO, FUROSEMIDE, ISOSORBIDE, PANTOPRAZOLO, POTASSIO, RAMIPRIL	il farmaco può avere contribuito

ANNI	SESSO	REAZIONE AVVERSA (MedDRA PT)	FARMACI SOSPETTI	FARMACI CONCOMITANTI	CAUSA DI DECESSO
40	F	Dolore a un arto, Embolia, Iperpiressia, Shock settico, Uso off-label	MIFEPRISTONE, MISOPROSTOLO		dovuto alla reazione avversa
48	F	Attacco di panico, Disidratazione, Dispnea, Disturbo dell'alimentazione, Dolore toracico, Fibrillazione atriale, Infezione pneumococcica, Influenza H1N1, Insufficienza respiratoria acuta, Iperpiressia, Ipossia, Ipotensione, Malessere, Metaemoglobina nel sangue, Neutropenia, Patologia epatica, Prova di funzionalità epatica anormale, Sepsi, Sincope, Sindrome da disfunzione multiorgano, Trombocitopenia	TERIFLUNOMIDE	ACIDO URSODESOSSICOLICO	ND
82	F	Insufficienza epatica acuta	LEVETIRACETAM	ALBUMINA UMANA, DESAMETASONE, FUROSEMIDE, METRONIDAZOLO, PIPERACILLINA/TAZOBACTAM, POTASSIO	il farmaco può avere contribuito
72	F	Influenza H1N1	DARATUMUMAB, LENALIDOMIDE	DESAMETASONE	il farmaco può avere contribuito
78	M	Anuria, Dispnea	METFORMINA		dovuto alla reazione avversa

ANNI	SESSO	REAZIONE AVVERSA (MedDRA PT)	FARMACI SOSPETTI	FARMACI CONCOMITANTI	CAUSA DI DECESSO
85	M	Shock emorragico	ACIDO ACETILSALICILICO, DABIGATRAN	ACIDO ASCORBICO, CALCIO, CLONIDINA, FERROSO SOLFATO, PANTOPRAZOLO, POTASSIO	ND
63	F	Insufficienza midollare	PEMBROLIZUMAB	AMIODARONE, COLECALCIFEROLO, DELORAZEPAM, ENOXAPARINA, FENTANIL, METOCLOPRAMIDE, RAMIPRIL	dovuto alla reazione avversa
90	F	Arresto cardiaco	WARFARIN	BROMAZEPAM, CANRENONE, FUROSEMIDE, METOPROLOLO, PANTOPRAZOLO, PREDNISONE, SERTRALINA, TRAZODONE, VALSARTAN	ND
78	F	Coma, Emorragia cerebrale	RIVAROXABAN	AMLODIPINA, ATORVASTATINA, BISOPROLOLO, PANTOPRAZOLO, RAMIPRIL	il farmaco può avere contribuito
74	F	Emorragia, Fistola	LENVATINIB	ATENOLOLO, DOXAZOSINA, FUROSEMIDE, INSULINA, LEVOTIROXINA, SPIRONOLATTONE/IDROCLOROTIAZIDE	dovuto alla reazione avversa
90	F	Emorragia rettale, Ulcera del retto, Ulcera dell'intestino crasso	DABIGATRAN	ACIDO ACETILSALICILICO, AMIODARONE, BISOPROLOLO, FUROSEMIDE, LEVOTIROXINA, LORMETAZEPAM, PARACETAMOLO/CODEINA, RABEPRAZOLO, RANOLAZINA	dovuto alla reazione avversa

ANNI	SESSO	REAZIONE AVVERSA (MedDRA PT)	FARMACI SOSPETTI	FARMACI CONCOMITANTI	CAUSA DI DECESSO
64	M	Epatite acuta	DABRAFENIB, TRAMETINIB	CASPOFUNGIN, DAPTOMICINA, PIPERACILLINA/TAZOBACTAM, TIMOLOLO/BIMATOPROST , VANCOMICINA	il farmaco può avere contribuito
64	F	Suicidio riuscito	RISPERIDONE	ALOPERIDOLO, CLOPIDOGREL, FLURAZEPAM, MESOGLICANO, NIFEDIPINA, RANITIDINA	ND
60	M	Arresto cardiaco, Infarto miocardico acuto, Ischemia miocardica	ALGLUCOSIDASI ACIDA UMANA RICOMBINANTE		ND
82	M	Suicidio riuscito	ZOLPIDEM		ND
80	M	Emorragia cerebrale	RIVAROXABAN		il farmaco può avere contribuito
64	M	Astenia, Dispnea, Fibrosi polmonare, Insufficienza respiratoria, Polmonite	NIVOLUMAB		il farmaco può avere contribuito
58	M	Diarrea, Infiammazione della mucosa, Leucopenia, Nausea, Neutropenia, Piressia, Trombocitopenia, Vomito	CAPECITABINA	OXALIPLATINO	dovuto alla reazione avversa
68	M	Insufficienza respiratoria, Linfoadenopatia, Malattia renale cronica, Polmonite	RUXOLITINIB		il farmaco può avere contribuito
68	M	Infarto miocardico	ALGLUCOSIDASI ACIDA UMANA RICOMBINANTE		causa sconosciuta

ANNI	SESSO	REAZIONE AVVERSA (MedDRA PT)	FARMACI SOSPETTI	FARMACI CONCOMITANTI	CAUSA DI DECESSO
91	M	Emorragia cerebrale	ACIDO ACETILSALICILICO	BIMATOPROST, DUTASTERIDE, IMIQUIMOD, MELATONINA, ROSUVASTATINA, SODIO ALGINATO/SODIO BICARBONATO	il farmaco può avere contribuito
84	F	Ematemesi	WARFARIN		il farmaco può avere contribuito
68	F	Acidosi lattica, Anemia, Creatina ematica aumentata, Ipotensione, Leucopenia, Morte cerebrale	MICOFENOLATO MOFETILE		ND
ND	F	Emorragia cerebrale, Petecchie	DABIGATRAN	AMIODARONE	ND
72	F	Arresto cardiaco	BEVACIZUMAB		il farmaco può avere contribuito
91	M	Anemia, Astenia, Ematemesi, Epistassi, Ipotensione, Melena	CLOPIDOGREL	ALLOPURINOLO, FUROSEMIDE, OMEPRAZOLO, TAMSULOSINA	dovuto alla reazione avversa
84	F	Emorragia cerebrale	ENOXAPARINA		il farmaco può avere contribuito
86	F	Dispnea, Stato di coscienza alterato, Tossicità ad agenti vari	DIGOSSINA	ACIDO FOLICO, CARVEDILOLO, METOTREXATO, OLMESARTAN, PANTOPRAZOLO, PREDNISONE, WARFARIN	non dovuto al farmaco
85	M	Edema, Emorragia, Emorragia subaracnoidea	NADROPARINA	ACIDO ACETILSALICILICO, AMLODIPINA, RIVAROXABAN	il farmaco può avere contribuito
94	F	Anemia, Melena	APIXABAN		non dovuto al farmaco

ANNI	SESSO	REAZIONE AVVERSA (MedDRA PT)	FARMACI SOSPETTI	FARMACI CONCOMITANTI	CAUSA DI DECESSO
69	M	Acidosi lattica, Anuria, Shock	METFORMINA		il farmaco può avere contribuito
73	M	Shock anafilattico	IOPROMIDE	RIVAROXABAN	non dovuto al farmaco
87	F	Ipertermia maligna	QUETIAPINA	AMIODARONE, CITALOPRAM, LORAZEPAM, OMEPRAZOLO, RIVAROXABAN	dovuto alla reazione avversa
75	F	Ematemesi, Pancitopenia	APIXABAN	METOTREXATO	il farmaco può avere contribuito
85	M	Acidosi metabolica	ACARBOSIO, GLICLAZIDE, METFORMINA, SITAGLIPTIN/METFORMINA	BISOPROLOLO, DABIGATRAN	il farmaco può avere contribuito
53	M	Dolore addominale, Shock settico	PEMBROLIZUMAB	DELORAZEPAM, PARACETAMOLO	il farmaco può avere contribuito
94	F	Creatinina ematica aumentata, Disidratazione, Iperkaliemia, Rapporto internazionale normalizzato aumentato	FUROSEMIDE, POTASSIO, WARFARIN	SOTALOLO, TIOTROPIO	non dovuto al farmaco
72	M	Diarrea emorragica, Enterite, Malattia del trapianto contro l'ospite, Strie cutanee	MICOFENOLATO MOFETILE		non dovuto al farmaco

ANNI	SESSO	REAZIONE AVVERSA (MedDRA PT)	FARMACI SOSPETTI	FARMACI CONCOMITANTI	CAUSA DI DECESSO
67	M	Trombocitosi secondaria	FENITOINA, FENOBARBITAL, LACOSAMIDE, LEVETIRACETAM	ACIDO ACETILSALICILICO, ATORVASTATINA, ENOXAPARINA, FENTANIL, FUROSEMIDE, GENTAMICINA, KETAMINA, METOPROLOLO, OMEPRAZOLO, PROPOFOL, ROCURONIO, SALBUTAMOLO, TICAGRELOR, ZOFENOPRIL	non dovuto al farmaco
61	F	Antigene carboidratico 15-3	TERIFLUNOMIDE		causa sconosciuta
53	M	Morte improvvisa	EMPAGLIFLOZIN/METFORMINA	ALOPERIDOLO, BISOPROLOLO, CLONAZEPAM, COLECALCIFEROLO, DELORAZEPAM, METFORMINA, PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA, QUETIAPINA, SIMVASTATINA	causa sconosciuta
59	M	Fibrosi polmonare, Malattia polmonare interstiziale, Piressia	FOSCARNET SODICO	CASPOFUNGIN, GANCICLOVIR, LEVETIRACETAM, MEROPENEM, VANCOMICINA	il farmaco può avere contribuito
87	M	Emorragia cerebrale	DABIGATRAN	BISOPROLOLO, DOXAZOSINA, FUROSEMIDE, LORAZEPAM, MESALAZINA, RAMIPRIL	dovuto alla reazione avversa
89	M	Duodenite erosiva, Shock emorragico	ENOXAPARINA, ACIDO ACETILSALICILICO		il farmaco può avere contribuito
54	M	Morte improvvisa	EMPAGLIFLOZIN/METFORMINA		ND

ANNI	SESSO	REAZIONE AVVERSA (MedDRA PT)	FARMACI SOSPETTI	FARMACI CONCOMITANTI	CAUSA DI DECESSO
79	M	Anemia, Ematoma retroperitoneale, Ematoma spontaneo, Interazione farmacologica, Shock emorragico	ACENOCUMAROLO, ENOXAPARINA		non dovuto al farmaco
76	F	Emoperitoneo, Emorragia post-procedurale	NADROPARINA	CANRENONE, CARBOSSIMALTOSIO FERRICO, FUROSEMIDE, METRONIDAZOLO, PANTOPRAZOLO	non dovuto al farmaco
80	F	Afasia, Anuria, Insufficienza prerenale, Iponatremia, Ipotensione, Lesione traumatica renale acuta, Pallore	FUROSEMIDE	ACIDO ACETILSALICILICO, ACIDO VALPROICO/SODIO VALPROATO, ALLOPURINOLO, BISOPROLOLO, CANRENONE, CLONAZEPAM, LEVOTIROXINA, PANTOPRAZOLO, QUETIAPINA	non dovuto al farmaco
91	M	Anemia, Ematoma subdurale	APIXABAN, ENOXAPARINA	BISOPROLOLO, FUROSEMIDE	dovuto alla reazione avversa
ND	M	Disturbo emorragico, Infarto intestinale, Intervento all'intestino, Tempo di trombina prolungato, Volvolo	DABIGATRAN		ND
ND	M	Disturbo emorragico, Tempo di trombina prolungato	IDARUCIZUMAB		ND
88	M	Coma, Emorragia cerebrale, Interazione farmacologica	ACIDO ACETILSALICILICO, CLOPIDOGREL	ATORVASTATINA, BISOPROLOLO, PANTOPRAZOLO, QUETIAPINA	il farmaco può avere contribuito
89	F	Edema della laringe, Macroglossia	ALTEPLASI	ENALAPRIL, FUROSEMIDE, SOTALOLO	dovuto alla reazione avversa

ANNI	SESSO	REAZIONE AVVERSA (MedDRA PT)	FARMACI SOSPETTI	FARMACI CONCOMITANTI	CAUSA DI DECESSO
92	F	Lesione del fegato	LINEZOLID	ALBUMINA UMANA, BECLOMETASONE, CEFTRIAZONE, FUROSEMIDE, METILPREDNISOLONE, METOCLOPRAMIDE	il farmaco può avere contribuito
84	M	Astenia, Diarrea, Dispnea, Ipotensione, Malessere, Nausea, Shock settico, Tachicardia, Vomito	BCG - BACILLO DI CALMETTE E GUERIN		il farmaco può avere contribuito
66	M	Perdita di coscienza, Shock	IOVERSOLO		il farmaco può avere contribuito
80	M	Ematoma subdurale, Emorragia subaracnoidea, Emorragia traumatica	WARFARIN	ACIDO FOLICO, ALLOPURINOLO, CARVEDILOLO, FERROSO SOLFATO, FUROSEMIDE, NITROGLICERINA, POTASSIO	dovuto alla reazione avversa
85	M	Ematoma subdurale	WARFARIN	BISOPROLOLO, CALCITRIOLO, CICLOSPORINA, FUROSEMIDE, LEVOTIROXINA, LORAZEPAM, OMEPRAZOLO, PRAVASTATINA, SULFINPIRAZONE	dovuto alla reazione avversa
91	M	Ematoma subdurale	WARFARIN	ACIDO URSODEOSSICOLICO, ALFUZOSINA, ALLOPURINOLO, BISOPROLOLO, DUTASTERIDE, FUROSEMIDE, SPIRONOLATTONE	il farmaco può avere contribuito

ANNI	SESSO	REAZIONE AVVERSA (MedDRA PT)	FARMACI SOSPETTI	FARMACI CONCOMITANTI	CAUSA DI DECESSO
85	F	Farmaco inefficace, Ictus ischemico, Infarto miocardico acuto	ACIDO ACETILSALICILICO, CLOPIDOGREL	AMIODARONE, ATORVASTATINA, BISOPROLOLO, CANRENONE, FUROSEMIDE, LINAGLIPTIN, LORAZEPAM, PANTOPRAZOLO, PARACETAMOLO, PROMAZINA, RAMIPRIL	dovuto alla reazione avversa
70	M	Traumatismo polmonare acuto correlato a trasfusione	IMMUNOGLOBULINA UMANA NORMALE		il farmaco può avere contribuito
67	M	Arresto respiratorio, Emorragia cerebrale, Perdita di coscienza, Sintomo neurologico	ACIDO ACETILSALICILICO, RIVAROXABAN	BISOPROLOLO, DOXAZOSINA, EZETIMIBE, FUROSEMIDE, INSULINA, METFORMINA, RAMIPRIL	il farmaco può avere contribuito
77	F	Emorragia, Insufficienza respiratoria, Morte	LENVATINIB	CALCIO, CALCITRIOLO, CORTISONE, LEVOTIROXINA, MIRTAZAPINA, OLMESARTAN MEDOXOMIL/IDROCLORO TIAZIDE	il farmaco può avere contribuito
67	F	Cefalea, Emiparesi, Emorragia cerebrale	WARFARIN		il farmaco può avere contribuito
85	M	Coma, Emorragia cerebrale	ACIDO ACETILSALICILICO, RIVAROXABAN	OLMESARTAN	il farmaco può avere contribuito
89	F	Emorragia cerebrale, Perdita di coscienza	RIVAROXABAN	AMIODARONE, DONEPEZIL	dovuto alla reazione avversa
72	M	Leucopenia, Neutropenia, Polmonite pneumococcica, Trombocitopenia	RITUXIMAB		dovuto alla reazione avversa

ANNI	SESSO	REAZIONE AVVERSA (MedDRA PT)	FARMACI SOSPETTI	FARMACI CONCOMITANTI	CAUSA DI DECESSO
81	M	Ematoma retroperitoneale, Emoglobina diminuita	APIXABAN	RAMIPRIL	dovuto alla reazione avversa
ND	M	Emorragia cerebrale	DABIGATRAN	CLOPIDOGREL	ND
76	M	Ematoma, Emorragia cerebrale, Interazione farmacologica	CLOPIDOGREL, DABIGATRAN	ACIDO FOLICO, BISOPROLOLO, CANRENONE, FUROSEMIDE, ROSUVASTATINA/EZETIMI BE	il farmaco può avere contribuito
74	F	Colestasi, Traumatismo epatocellulare	CABOZANTINIB		il farmaco può avere contribuito
80	F	Arresto cardio-respiratorio	ALOOPERIDOLO, OLANZAPINA	ACETAZOLAMIDE, ACIDO ACETILSALICILICO, ENALAPRIL, FERROSO SOLFATO, LANSOPRAZOLO, LORAZEPAM	ND
74	M	Emorragia gastrointestinale	DABIGATRAN	CIANOCOBALAMINA/TIAMINA, DESAMETASONE, DOMPERIDONE, ESOMEPRAZOLO, PROMAZINA	non dovuto al farmaco
77	F	Sincope, Tosse	VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	ALLOPURINOLO, CLOPIDOGREL, DARBEPOETINA ALFA, DOXAZOSINA, FUROSEMIDE, INSULINA, PANTOPRAZOLO, SIMVASTATINA	ND

ANNI	SESSO	REAZIONE AVVERSA (MedDRA PT)	FARMACI SOSPETTI	FARMACI CONCOMITANTI	CAUSA DI DECESSO
87	F	Pancitopenia	VACCINO INFLUENZA VIRIONE SPLIT INATTIVATO		il farmaco può avere contribuito
4 mesi	M	Arresto cardiaco neonatale	VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOME LITE INATTIVATO/TETANO, VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO		ND
86	F	Emorragia alveolare	FONDAPARINUX		dovuto alla reazione avversa
45	F	Encefalopatia	CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM		ND
84	M	Emorragia	IBRUTINIB		il farmaco può avere contribuito
57	F	Acidosi metabolica	METFORMINA		ND

Appendice 3 – Principi attivi maggiormente segnalati come sospetti

Principio attivo	N° Totale	% sul totale
WARFARIN	826	5,04%
AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	767	4,68%
ACIDO ACETILSALICILICO	598	3,65%
APIXABAN	256	1,56%
PACLITAXEL	250	1,53%
RIVAROXABAN	235	1,43%
DABIGATRAN	201	1,23%
IBUPROFENE	198	1,21%
IOMEPROLO	183	1,12%
OXALIPLATINO	170	1,04%
INSULINA	168	1,03%
CLOPIDOGREL	161	0,98%
EDOXABAN	150	0,92%
AMOXICILLINA	143	0,87%
KETOPROFENE	141	0,86%
ENOXAPARINA	133	0,81%
PALBOCICLIB	128	0,78%
CARBOPLATINO	121	0,74%
LEVOFLOXACINA	120	0,73%
CEFTRIAXONE	119	0,73%
RAMIPRIL	111	0,68%
FUROSEMIDE	110	0,67%
AMOXICILLINA	108	0,66%
LORAZEPAM	104	0,63%
METFORMINA	104	0,63%
RITUXIMAB	104	0,63%
PARACETAMOLO	92	0,56%
ALPRAZOLAM	91	0,56%
TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOLO	90	0,55%
ACENOCUMAROLO	81	0,49%
AMLODIPINA	80	0,49%
DICLOFENAC	77	0,47%
LISINA	76	0,46%
LEVOFLOXACINA	73	0,45%
CLONAZEPAM	72	0,44%
PARACETAMOLO	70	0,43%
CIPROFLOXACINA	69	0,42%
QUETIAPINA	66	0,40%
BISOPROLOLO	64	0,39%
CLARITROMICINA	63	0,38%
CAPECITABINA	62	0,38%
GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR	62	0,38%

Principio attivo	N° Totale	% sul totale
SERTRALINA	62	0,38%
ALEMTUZUMAB	61	0,37%
TRASTUZUMAB	61	0,37%
LENALIDOMIDE	60	0,37%
ALOPERIDOLO	58	0,35%
CEFIXIMA	58	0,35%
DIGOSSINA	58	0,35%
ADALIMUMAB	56	0,34%
CARBAMAZEPINA	56	0,34%
CISPLATINO	56	0,34%
OLANZAPINA	56	0,34%
PARACETAMOLO/CODEINA	56	0,34%
FLUOROURACILE	54	0,33%
TERIFLUNOMIDE	54	0,33%
TRAMADOLO	54	0,33%
TRAMADOLO/DEXKETOPROFENE	54	0,33%
NIVOLUMAB	53	0,32%
AZITROMICINA	52	0,32%
BEVACIZUMAB	51	0,31%
QUETIAPINA	51	0,31%
ACIDO VALPROICO/SODIO VALPROATO	50	0,31%
DELORAZEPAM	50	0,31%
GEMCITABINA	50	0,31%
IOBITRIDOLO	50	0,31%
PIPERACILLINA/TAZOBACTAM	50	0,31%
RISPERIDONE	50	0,31%

Appendice 4 – Reazioni avverse da farmaco per System Organ Class (SOC)

MedDRA SOC	N° ADR
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	4030
Patologie gastrointestinali	3186
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	3091
Patologie del sistema nervoso	2261
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	1639
Patologie vascolari	1249
Disturbi psichiatrici	1207
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	1205
Patologie del sistema emolinfopoietico	1092
Esami diagnostici	776
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	683
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	674
Patologie cardiache	566
Patologie dell'occhio	524
Patologie renali e urinarie	468
Disturbi del sistema immunitario	412
Infezioni ed infestazioni	383
Patologie dell'orecchio e del labirinto	332
Patologie epatobiliari	209
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	175
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	63
Patologie endocrine	62
Problemi di prodotto	19
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	15
Procedure mediche e chirurgiche	14
Patologie congenite, familiari e genetiche	13
Circostanze sociali	8

Appendice 5 – Reazioni avverse da vaccino per System Organ Class (SOC)

MedDRA SOC	N° ADR
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	423
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	190
Patologie del sistema nervoso	132
Patologie gastrointestinali	119
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	75
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	65
Patologie vascolari	54
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	37
Disturbi psichiatrici	32
Infezioni ed infestazioni	28
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	17
Patologie del sistema emolinfopoietico	14
Patologie dell'occhio	12
Patologie cardiache	10
Patologie dell'orecchio e del labirinto	10
Disturbi del sistema immunitario	6
Esami diagnostici	6
Procedure mediche e chirurgiche	2
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	1