



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

**Scuola di
Scienze della Salute Umana**
Corso di Laurea in
Infermieristica (Classe B162)

Principi di farmacovigilanza



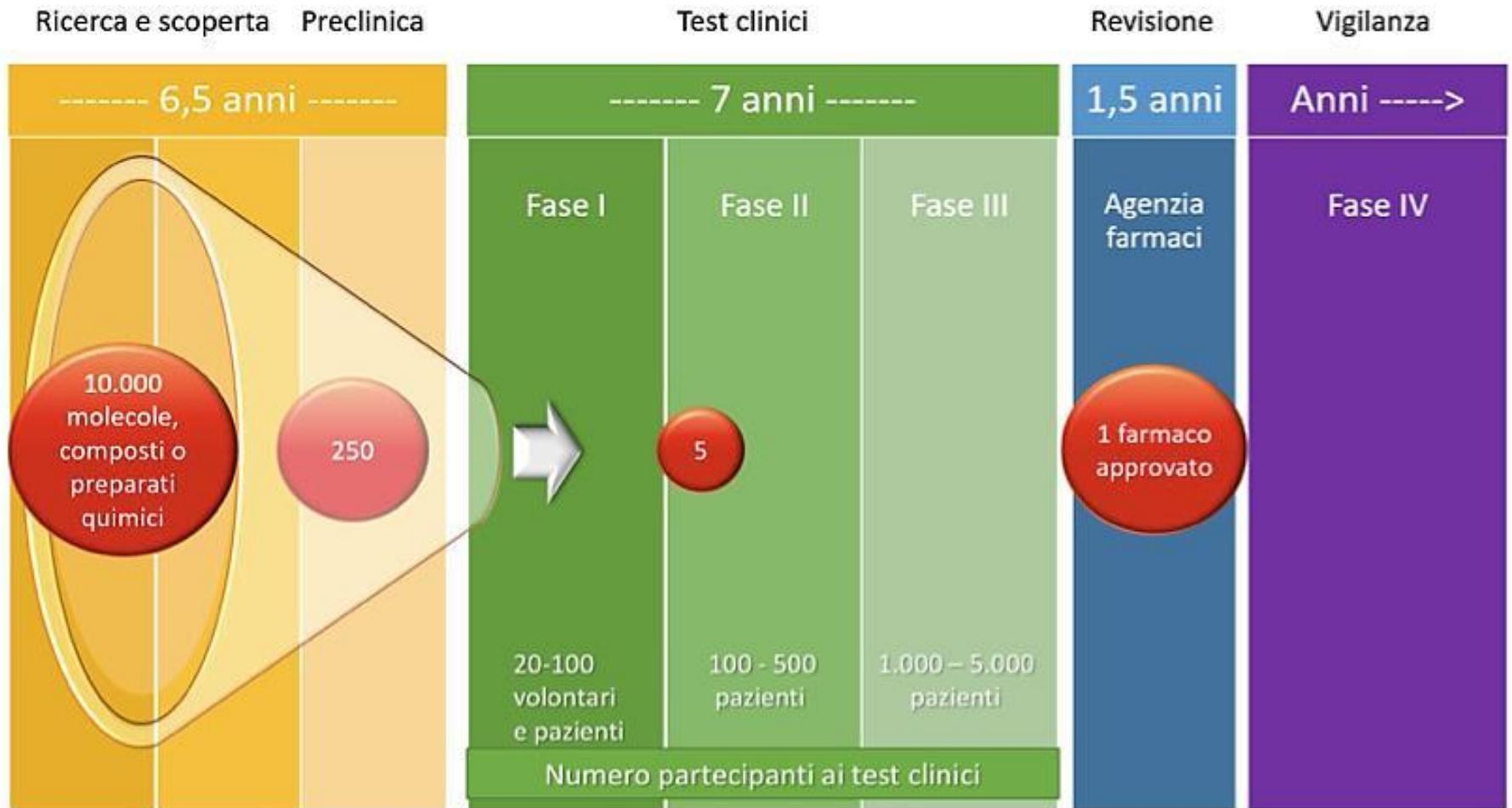
Niccolò Lombardi, PharmD, PhD

Contatto mail: niccolo.lombardi@unifi.it

Unità di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia

Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino

Sviluppo di un farmaco



Farmacovigilanza

Insieme delle attività il cui obiettivo è quello di fornire, in modo continuativo, le migliori informazioni possibili sulla **sicurezza dei farmaci**.

“Post-marketing surveillance”

N Engl J Med. 2002 Nov 14;347(20):1633-8.

Firenze, 20 Settembre 2019



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

Farmacovigilanza

Branca della farmacologia atta alla identificazione, valutazione, conoscenza e prevenzione delle **reazioni avverse a farmaco** (*adverse drug reaction, ADR*).

Il principale scopo della segnalazione di un evento avverso è quello di imparare dall'**esperienza** e condividere tale esperienza in modo tale che altri possano **evitare** che lo stesso evento accada di nuovo.

N Engl J Med. 2002 Nov 14;347(20):1633-8.

Firenze, 20 Settembre 2019



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

Farmacovigilanza

In senso più ampio la farmacovigilanza (FV) ha lo scopo di verificare la variazione nel tempo del **rapporto beneficio/rischio** dei farmaci.



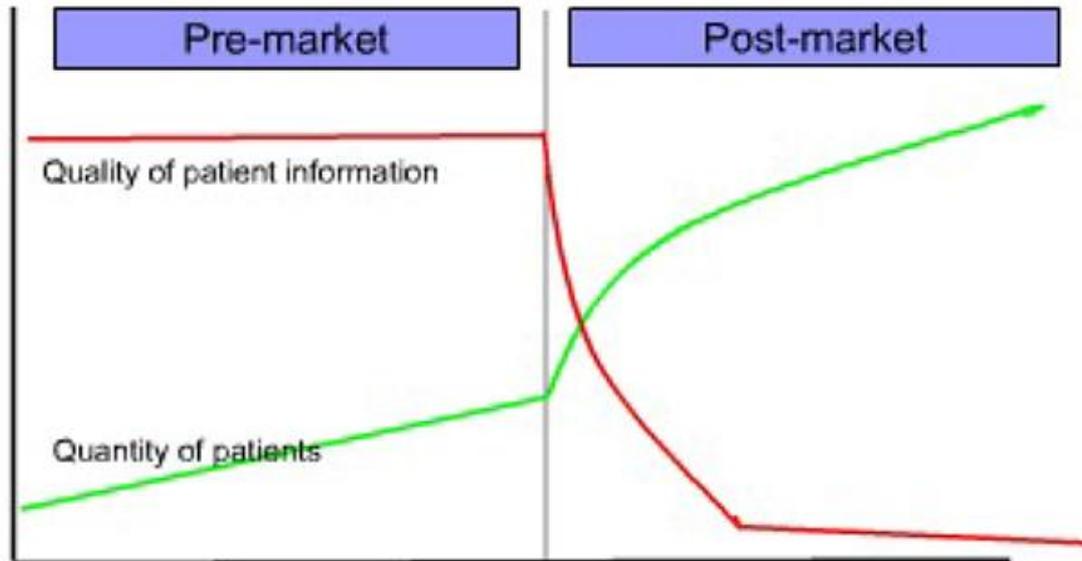
N Engl J Med. 2002 Nov 14;347(20):1633-8.

Firenze, 20 Settembre 2019



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

Farmacovigilanza



N Engl J Med. 2002 Nov 14;347(20):1633-8.

Firenze, 20 Settembre 2019



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

Farmacovigilanza

Studi clinici controllati vs reale pratica clinica

100-1.000
breve termine
altamente selezionata
ben definito
1 o pochi
costante
continuo
eventi ben raccolti

dimensioni del campione
durata
popolazione
problema clinico
numero di farmaci
dose
profilo d'uso
follow-up

1.000.000
lunga durata
popolazione generale
spesso poco definito
a volte molti
spesso variabile
intermittente
meno accurato

N Engl J Med. 2002 Nov 14;347(20):1633-8.

Firenze, 20 Settembre 2019



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

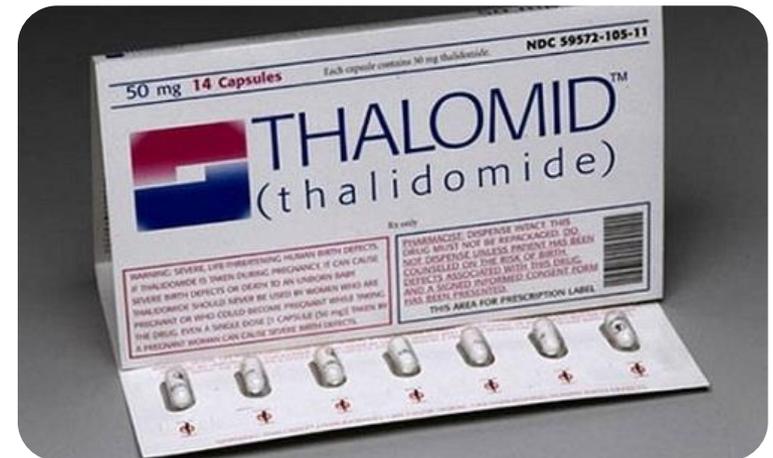
Il «caso» talidomide

La nascita della moderna FV si deve in gran parte al «caso» talidomide, che rappresenta il più **grande disastro farmacologico**.

In pochi anni, grazie ad una intensa campagna pubblicitaria che presentava il farmaco come sedativo e contro la nausea gravidica efficace e sprovvisto di effetti collaterali, la talidomide diventò un prodotto largamente utilizzato in numerosi paesi.

www.farmacovigilanza.org

Firenze, 20 Settembre 2019



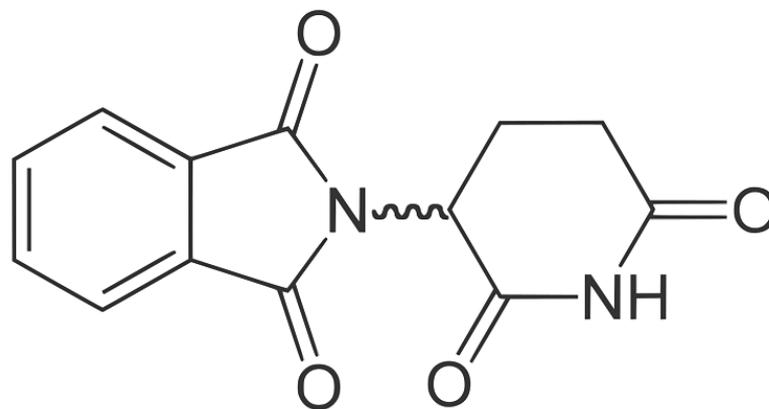
UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

Il «caso» talidomide

Le donne trattate con **talidomide** davano alla luce neonati con gravi alterazioni congenite dello sviluppo degli arti (es. agenesi degli arti, focomelia etc.).



Alison Lapper Pregnant



Lancet, 16 Dicembre 1961

Un ginecologo australiano, il Dott. McBride, inviò una lettera (prima segnalazione spontanea) in cui suggeriva una **connessione** tra le malformazioni congenite osservate in numerosi neonati ed il farmaco ipnotico ed anti-emetico talidomide.

WITHDRAWN

Poco tempo dopo,
la **talidomide** venne ritirata
dal commercio.

Il «caso» talidomide

In questo esempio sono presenti i principi cardine della FV:



- **osservazione** di un evento avverso inatteso e grave in una popolazione di pazienti trattati con il farmaco;
- **comunicazione** alla comunità scientifica sulla base del semplice sospetto che possa esserci una relazione causale con il farmaco;
- necessità di **condivisione** delle informazioni.

Farmacovigilanza

Definizioni

Direttiva Europea 2010 | 84 15 Dicembre 2010



www.agenziafarmaco.gov.it

Firenze, 20 Settembre 2019

Articolo 102

Gli Stati membri:

- a) adottano tutte le misure adeguate per incoraggiare pazienti, medici, farmacisti ed altri professionisti del settore sanitario a segnalare sospetti effetti collaterali negativi alle autorità nazionali competenti; ai fini di tali obiettivi, se necessario, possono essere coinvolte le organizzazioni che rappresentano i consumatori, i pazienti e i professionisti del settore sanitario;
- b) facilitano le segnalazioni dei pazienti offrendo loro formati alternativi di segnalazione oltre a quelli via Internet;
- c) adottano tutte le misure adeguate per ottenere dati esatti e verificabili ai fini della valutazione scientifica dei rapporti sui sospetti effetti collaterali negativi;



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

Farmacovigilanza

Definizioni

Evento avverso

Qualsiasi evenienza medica sfavorevole (es. segno, sintomo, o malattia) non voluta che può comparire durante il trattamento con un farmaco in un paziente, ma che non ha necessariamente una relazione di causalità con il trattamento stesso.



Farmacovigilanza

Definizioni

Regolamento di esecuzione
(UE) 520/212 del 19.06.2012

Reazione avversa

Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale

1. conformemente alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio,
2. agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio,
 - incluso il sovradosaggio,
 - l'uso improprio,
 - l'abuso del medicinale,
3. agli errori terapeutici
4. nonché associato all'esposizione per motivi professionali.

Farmacovigilanza

Definizioni

Quando una ADR è grave?

- Ha un esito fatale
- Causa pericolo di vita
- Determina una invalidità permanente
- Determina e/o prolunga il ricovero ospedaliero
- Determina una anomalia congenita o un difetto alla nascita



Farmacovigilanza

Classificazione delle ADRs (1)

Tipo di reazione	Caratteristiche	Esempi
Tipo A Dose-dipendente	<ul style="list-style-type: none">• Comune• Correlata alle caratteristiche farmacologiche del farmaco• Prevedibile• Bassa mortalità	<ul style="list-style-type: none">• Effetto anticolinergico degli antidepressivi triciclici
Tipo B Non dose-dipendente	<ul style="list-style-type: none">• Rara• Non correlata alle caratteristiche farmacologiche del farmaco• Imprevedibile• Alta mortalità	<ul style="list-style-type: none">• Shock anafilattico da penicilline• Idiosincrasie• Reazioni eritemato-orticarioidi
Tipo C Dose e tempo Dipendente	<ul style="list-style-type: none">• Rara• Associata a fenomeni di accumulo del farmaco	<ul style="list-style-type: none">• Inibizione asse ipotalamo-ipofisi-surrene da cortisonici• Sordità da aminoglicosidi

Edwards IR e Aronson JK. Adverse drug reactions. Lancet 2000.

Firenze, 20 Settembre 2019



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

Farmacovigilanza

Classificazione delle ADRs (2)

Tipo di reazione	Caratteristiche	Esempi
Tipo D Tempo-dipendente	<ul style="list-style-type: none">• Rara• Normalmente dose-dipendente• Si manifesta a distanza di tempo dalla sospensione del farmaco	<ul style="list-style-type: none">• Teratogenesi (talidomide, farmaci antitumorali)• Carcinogenesi (estrogeni)• Discinesia (DOPA)
Tipo E Sospensione	<ul style="list-style-type: none">• Rara• Si manifesta subito dopo la sospensione del farmaco	<ul style="list-style-type: none">• Astinenza da oppiacei• Ischemia cardiaca da sospensione di β-bloccanti• Ipertensione per sospensione di clonidina
Tipo F Fallimento della terapia	<ul style="list-style-type: none">• Comune• Dose-dipendente• Spesso correlata ad un'interazione tra farmaci	<ul style="list-style-type: none">• Antiepilettici• Anticoncezionali• β_2 stimolanti

Edwards IR e Aronson JK. Adverse drug reactions. Lancet 2000.

Firenze, 20 Settembre 2019



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

Farmacovigilanza

Obiettivi

1. Fornire informazioni sulla **sicurezza** e l'efficacia dei medicinali nella pratica clinica.
2. Rilevazione ed identificazione delle ADR **rare**, in particolare di quelle **gravi** ed **inaspettate**, non evidenziate durante gli studi pre-marketing.
3. Monitoraggio delle reazioni avverse **note**.
4. Identificazione dei **fattori di rischio** o di condizioni pre-esistenti che possono promuovere le ADR (es. età, sesso, fattori genetici, comorbidità, politerapie).
5. Rilevazione ed identificazione delle **interazioni** tra farmaci.

www.agenziafarmaco.gov.it

Firenze, 20 Settembre 2019



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

Farmacovigilanza

Obiettivi

Un altro importante obiettivo della FV, riconoscendo il più precocemente possibile nuove ADR, è quello di fornire un **segnale (allarme)**.

Ciò innesca una serie di **eventi a cascata** caratterizzati da:

- generazione di una **ipotesi**;
- rafforzamento dell'ipotesi e **valutazione** preliminare dei dati disponibili;
- verifica, valutazione e **spiegazione** del segnale;
- adozione delle soluzioni più adeguate, incluse la **comunicazione del rischio** identificato e delle modalità per evitarlo o prevenirlo (es. modifica del foglietto illustrativo, ritiro del farmaco ecc.).

Farmacovigilanza

Metodi

La **segnalazione spontanea (SP)** delle sospette ADR costituisce il nucleo centrale di qualsiasi efficiente sistema di farmacovigilanza.

Essa rappresenta l'approccio che svolge indubbiamente il ruolo più importante nel rilevare le ADR e con il miglior costo/efficacia.

Si può differenziare in:

1. Aneddolica (*case report*)
2. Volontaria/organizzata

La farmacovigilanza in medicina generale. Giustini S et al, 2011.

Firenze, 20 Settembre 2019



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

Segnalazione spontanea

1. Aneddótica

È rappresentata dalla comunicazione, da parte di un operatore sanitario (generalmente un clinico), di un evento indesiderato insorto in un paziente, sotto forma di breve **lettera** o **case report**.

Come già affermato, di norma è necessario più di un rapporto per generare un segnale e ciò dipende dalla gravità della reazione e dalla qualità dell'informazione.

Solo in casi eccezionali anche un solo buon rapporto può generare un segnale forte.

La farmacovigilanza in medicina generale. Giustini S et al, 2011.

Firenze, 20 Settembre 2019



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

Segnalazione spontanea

2. Volontaria/organizzata

Consiste nella compilazione di una **scheda di segnalazione** ad hoc da parte di un operatore sanitario (es. medico, farmacista, infermiere, ecc.) o cittadino, in cui viene descritto l'evento avverso e il farmaco o i farmaci sospetti.

Secondo la normativa vigente, tale scheda deve essere inviata al responsabile di farmacovigilanza dell'Azienda Sanitaria Locale di appartenenza del segnalatore.

Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), AIFA

La farmacovigilanza in medicina generale. Giustini S et al, 2011.

Firenze, 20 Settembre 2019



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

Segnalazione spontanea

Che cosa segnalare?

- Tutte le ADRs **gravi** (danno fetale, ospedalizzazione o suo prolungamento, invalidità, decesso)
- Tutte le ADRs **inattese** (cioè non presenti nel RCP), gravi e non gravi
- Tutte le ADRs dei farmaci sotto **monitoraggio intensivo** e **vaccini**

Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), AIFA

La farmacovigilanza in medicina generale. Giustini S et al, 2011.

Firenze, 20 Settembre 2019



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

Come segnalare? (1)

Dove reperire la scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaco (ADR)

<http://www.agenziafarmaco.gov.it>

Sede | Contatti | Posta Elettronica Certificata | Elenco siti tematici | Area Riservata | Webmail AIFA | English corner | Ricerca | Link diretti

 Agenzia Italiana del Farmaco

Aifa è | Vertici istituzionali | Commissioni | Normativa | Banca Dati Farmaci | Comunicazione | In Agenda | Attualità | AIFA Banners | Pillole dal Mondo | Concept Paper
Position Paper | Concorsi | Bandi di Gara | Modulistica | Open Data

Home » Sicurezza

Area Operatore

Link per gli operatori

- > Carenze dei medicinali
- > Eudravigilance
- > Numero Verde AIFA
- > Farmaci sottoposti a monitoraggio
- > Liste di Trasparenza
- > Note AIFA
- > Note informative importanti
- > Comunicati Stampa EMA
- > Osservatorio nazionale sperimentazione clinica
- > Rete nazionale farmacovigilanza
- > Segnalazioni reazioni avverse
- > Tracciabilità del farmaco
- > RCP medicinali autorizzati con procedura centralizzata
- > Documento programmatico Medicina Generale - AIFA

Attività

- > Registrazione
- > Sicurezza

Modalità di segnalazione delle sospette reazioni avverse ai medicinali

Le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse costituiscono un'importante fonte di informazioni per le attività di **farmacovigilanza**, in quanto consentono di rilevare potenziali segnali di allarme relativi all'uso di tutti i farmaci disponibili sul territorio nazionale. La **Farmacovigilanza** coinvolge a diversi livelli tutta la comunità: pazienti, prescrittori, operatori sanitari, aziende farmaceutiche, istituzioni ed accademia e la segnalazione può essere effettuata non solo dall'operatore sanitario ma anche dai cittadini.

In attesa del Recepimento della direttiva 2010/84/CE e dei conseguenti atti normativi relativi, sarà possibile effettuare una segnalazione spontanea di sospetta **reazione avversa** secondo due diverse modalità. Nello specifico gli operatori sanitari e/o i cittadini potranno

A) o compilare la "**scheda cartacea**" di segnalazione di sospetta **reazione avversa** (istituita con il DM 12/12/2003), che può essere scaricata e stampata cliccando su questo link a seconda di chi fa la segnalazione: Operatore sanitario o Cittadino. Questa scheda una volta compilata va inviata al Responsabile di **farmacovigilanza** della propria struttura di appartenenza;

B) o compilare on-line la "**scheda elettronica**" di segnalazione di sospetta reazione avversa che può essere trovata cliccando su questo link a seconda di chi fa la segnalazione: Operatore sanitario o Cittadino. Dopo la compilazione on line, la scheda può essere salvata sul proprio PC ed inviata per e-mail al Responsabile di **Farmacovigilanza** della propria struttura di appartenenza. In alternativa il modulo on line può essere stampato, compilato e trasmesso al Responsabile di **Farmacovigilanza** della propria struttura di appartenenza (secondo la modalità descritta al punto A).

Allegati

- Scheda di segnalazione per gli operatori sanitari (Scheda cartacea)
- Scheda di segnalazione per i cittadini (Scheda cartacea)
- Linea guida per la compilazione della scheda cartacea (DM 12-12-2003)
- Scheda di segnalazione vaccini pandemici
- Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006
- Linee guida per la conduzione degli studi osservazionali (G.U. n. 76 31/03/2008)
- Modello di segnalazione difetti di qualità dei medicinali
- Scheda di segnalazione per i cittadini (Scheda elettronica)
- Guida alla compilazione della Scheda elettronica per i cittadini
- Guida alla compilazione della Scheda elettronica per gli operatori sanitari
- Scheda di segnalazione per gli operatori sanitari (Scheda elettronica)

Come segnalare? (2)

Dove segnalare on-line una sospetta reazione avversa a farmaco (ADR)

<https://www.vigifarmaco.it>



The screenshot shows the homepage of the Vigifarmaco website. At the top left, the logo 'VigiFarmaco' is visible, and at the top right, there is a link to 'Accedi'. Below the navigation bar, there is a language selector showing 'Italiano' and 'Set your language'. The main content area features a large teal banner with the text 'Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.' and a dark blue button that says 'Invia una segnalazione di reazione avversa'. Below the button, there is a smaller line of text: '(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)'. At the bottom of the banner, there is a question 'Di cosa si tratta ?'.

on-line

Come segnalare? (3)

Dove segnalare on-line una sospetta reazione avversa a prodotti naturali

<https://www.vigierbe.it>

Segnalaci le reazioni avverse ai prodotti naturali

Hai avuto qualche problema dopo l'assunzione di un integratore alimentare, vitamine, probiotici, prodotti erboristici, tisane, medicinali omeopatici, preparazioni galeniche e/o magistrali, preparati della medicina tradizionale cinese o ayurvedica?

Invia una segnalazione

Possono segnalare sia i medici e gli altri operatori sanitari che i cittadini.

on-line

Scheda di Segnalazione

Nuova scheda di segnalazione di ADR (Luglio 2012)

1 - Parte relativa al paziente

AIFA SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR) A cura dei medici e degli altri operatori sanitari. Inviare al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza (gli indirizzi dei responsabili possono essere recuperati nel sito dell'AIFA: www.agenziafarmaco.it/it/responsabili)					
1. INIZIALI PAZIENTE <i>Nome - Cognome</i>	2. DATA di NASCITA o ETÀ	3. SESSO M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE
1.a. PESO (kg)	1.b. ALTEZZA (cm)	1.c. DATA ULTIMA MESTRUAZIONE	1.d. GRAVIDANZA	<input type="checkbox"/> sconosciuta	1.e. ALLATTAMENTO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO

2 - Parte relativa alla ADR

6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI (<i>*se il segnalatore è un medico</i>)	
7. INDICARE SE LA REAZIONE OSSERVATA DERIVA DA: <input type="checkbox"/> INTERAZIONE <input type="checkbox"/> ABUSO <input type="checkbox"/> OFF LABEL <input type="checkbox"/> ESPOSIZIONE PROFESSIONALE	<input type="checkbox"/> ERRORE TERAPEUTICO <input type="checkbox"/> MISUSO <input type="checkbox"/> OVERDOSE
8. GRAVITA' DELLA REAZIONE: GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> NON GRAVE	<input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE
9. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR (<i>riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti</i>):	10. ESITO DATA: <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE
11. AZIONI INTRAPRESE (<i>specificare</i>):	

In caso di sospensione compilare i campi da 17 a 20



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

Scheda di Segnalazione

Nuova scheda di segnalazione di ADR (Luglio 2012)

3 - Parte relativa ai farmaci sospetti

INFORMAZIONI SUI FARMACI	
12. FARMACI/1 SOSPETTO/I (indicare il nome della specialità medicinale o del generico*). Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici	
A) 13. LOTTO	14. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE	16. DURATA DELL'USO: DAL AL
17. IL FARMACO È STATO SOSPESO? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO	18. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO
19. IL FARMACO È STATO RIPRESO? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO	20. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO
B) 13. LOTTO	14. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE	16. DURATA DELL'USO: DAL AL
17. IL FARMACO È STATO SOSPESO? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO	18. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO
19. IL FARMACO È STATO RIPRESO? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO	20. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO
C) 13. LOTTO	14. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE	16. DURATA DELL'USO: DAL AL
17. IL FARMACO È STATO SOSPESO? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO	18. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO
19. IL FARMACO È STATO RIPRESO? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO	20. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO
* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e lo dirichiamo, l'ora e il sito della somministrazione	
21. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO (Le lettere fanno riferimento ai farmaci indicati precedentemente):	
A:	
B:	
C:	

Scheda di Segnalazione

Nuova scheda di segnalazione di ADR (Luglio 2012)

**4 - Parte relativa
ai farmaci
concomitanti**

**5 - Altre
informazioni**

22. FARMACI CONCOMITANTI* (indicare il nome della specialità medicinale o del generico*). Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici			
A)	23. LOTTO	24. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)	
25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE	26. DURATA DELL'USO: DAL		AL
27. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	28. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
29. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	30. SONO RICOMParsi I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
D)	23. LOTTO	24. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)	
25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE	26. DURATA DELL'USO: DAL		AL
27. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	28. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
29. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	30. SONO RICOMParsi I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione			
31. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO (le lettere fanno riferimento ai farmaci indicati qui sopra):			
A:		B:	
32. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE UFFICINALI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ecc. (specificare):			
33. CONDIZIONI PREDISPONENTI e/o CONCOMITANTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)			
34. ALTRE INFORMAZIONI			



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

www.agenziafarmaco.gov.it

Firenze, 20 Settembre 2019

Scheda di Segnalazione

Nuova scheda di segnalazione di ADR (Luglio 2012)

6 - Informazioni sul segnalatore

INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE E SUL SEGNALATORE		
35. INDICARE SE LA REAZIONE E' STATA OSSERVATA NELL'AMBITO DI: <input type="checkbox"/> Progetto di Farmacovigilanza Attiva <input type="checkbox"/> Registro Farmaci		
<input type="checkbox"/> Studio Osservazionale, specificare: titolo studio	tipologia	numero
36. QUALIFICA DEL SEGNALATORE <input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> MEDICO MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> PEDIATRA LIBERA SCELTA <input type="checkbox"/> SPECIALISTA <input type="checkbox"/> MEDICO DISTRETTO <input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> INFERMIERE <input type="checkbox"/> CAV <input type="checkbox"/> ALTRO (specificare):	37. DATI DEL SEGNALATORE (i dati del segnalatore sono trattati in modo confidenziale) NOME E COGNOME: INDIRIZZO: TEL E FAX: E-MAIL:	
38. ASL DI APPARTENENZA:	39. REGIONE:	
40. DATA DI COMPILAZIONE:	41. FIRMA DEL SEGNALATORE	

Affinché la segnalazione di sospetta ADR sia valida è indispensabile che il segnalatore sia identificabile!

CRFT Regione Toscana

Organizzazione

Il nuovo assetto della gestione della Farmacovigilanza in Toscana è stato definito dalla **delibera di Giunta regionale n.790/2016** che prevede la creazione di un Centro Regionale di Farmacovigilanza - CRFT - costituito da diverse istituzioni e figure professionali

- un Responsabile regionale di Farmacovigilanza e un referente del CRFT, con funzioni di coordinamento e controllo delle attività del CRFT e di collegamento operativo con AIFA;
- l'insieme delle strutture del Sistema sanitario regionale, che comprendono l'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, l'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, l'Azienda Ospedaliero Universitaria Senese, Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer, l'Azienda Unità Sanitaria Locale Toscana Centro, l'Azienda Unità Sanitaria Locale Toscana Nord-Ovest, l'Azienda Unità Sanitaria Locale Toscana Sud-Est, dotate ognuna di un Responsabile della Farmacovigilanza;
- le Università e le strutture ad esse afferenti, Università degli Studi di Firenze, Università di Pisa, Università degli Studi di Siena, dotate di un Referente Universitario, con funzioni di supporto e consulenza delle strutture del Sistema sanitario geograficamente affini.

Centro Regionale di Farmacovigilanza Toscano
Responsabile Regionale CRFT

Roberto Banfi

Via T. Alderotti, 26n - 50139 FIRENZE
tel 055 4383046 fax 055 4383671
roberto.banfi@regione.toscana.it

Referente regionale CRFT

Maria Parrilli

Azienda USL Toscana Centro - Piazza di Santa
Maria Nuova, 1 - FIRENZE
tel 055 6938641 fax 055 6938371
maria.parrilli@uslcentro.toscana.it

Delibera di Giunta regionale n.790/2016.

Firenze, 20 Settembre 2019



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

CRFT Regione Toscana

Referenti Universitari

Alfredo Vannacci

Università degli studi di Firenze - Dipartimento di Neuroscienze, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA) - Viale Pieraccini, 6, 50139 FIRENZE
tel 055.4271270 fax 055-4271280
alfredo.vannacci@unifi.it

Marco Tuccori

Azienda Ospedaliero Univeritaria Pisana - Sezione Dipartimentale Monitoraggio reazioni avverse ai farmaci - Via Roma 55, 56126, Pisa
tel 050 2218761 fax 050 2218750
m.tuccori@ao-pisa.toscana.it

Marco Rossi

Università degli studi di Siena - Dipartimento di Scienze mediche, chirurgiche e neuroscienze - Viale Mario Bracci, 16 - 53100 Siena
tel 0577 586406 fax 0577 233102
farmacovigilanza2@ao-siena.toscana.it

Delibera di Giunta regionale n.790/2016.

Firenze, 20 Settembre 2019



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

CRFT Regione Toscana

Il ruolo dell'Università (Firenze, Pisa, Siena)

Principali attività:

- Raccolta e valutazione schede segnalazione **spontanea**
- Conduzione e coordinamento studi **farmacovigilanza attiva**
- Produzione e invio **feedback valutativo** al segnalatore
- Conduzione studi scientifici **farmaco-epidemiologici**
- Formazione sulla **farmacovigilanza** a livello pre- e post-laurea

Delibera di Giunta regionale n.790/2016.

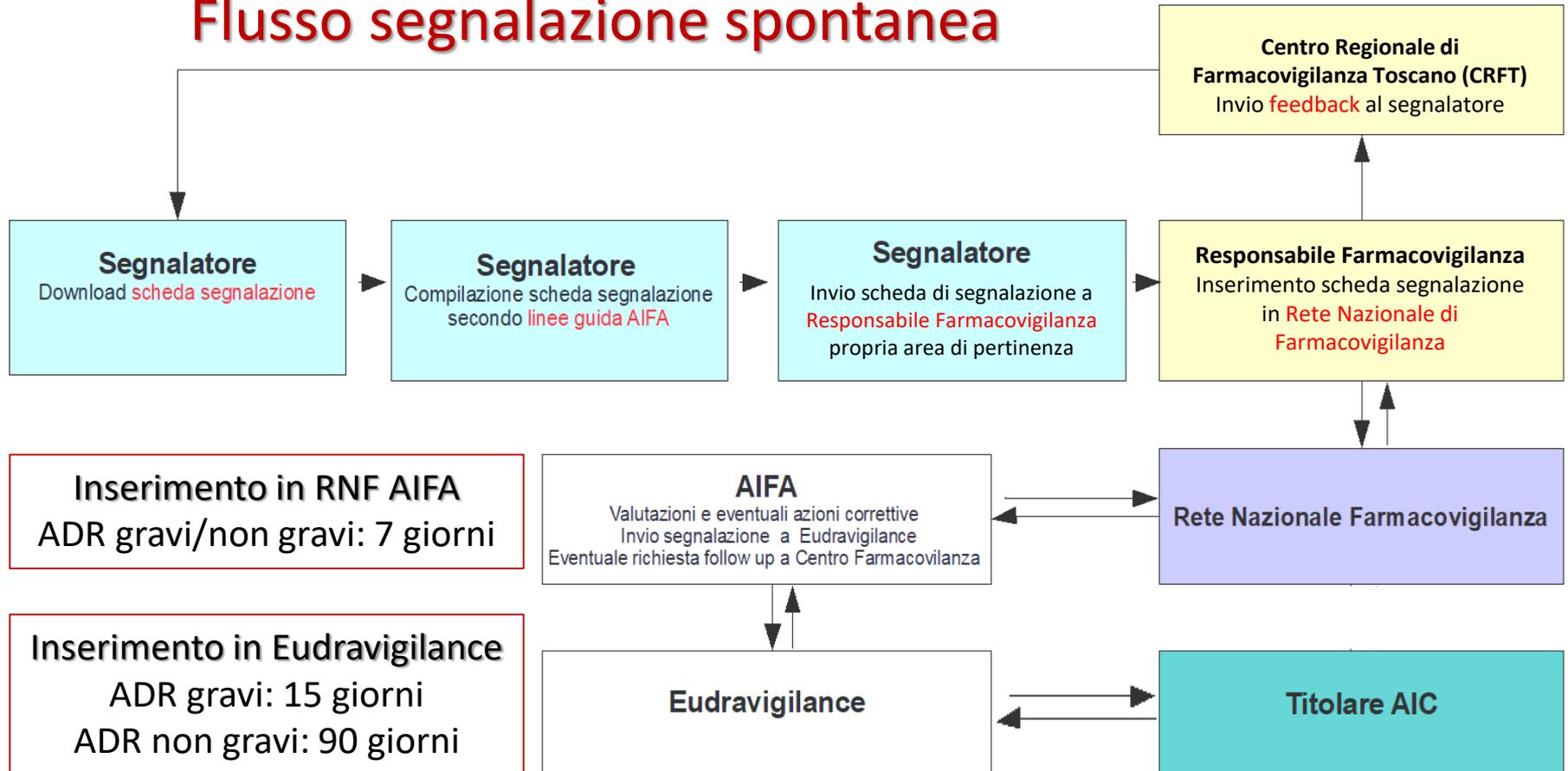
Firenze, 20 Settembre 2019



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

CRFT Regione Toscana

Flusso segnalazione spontanea



Delibera di Giunta regionale n.790/2016.

Firenze, 20 Settembre 2019

Farmacovigilanza

OMS Gold standard per un efficiente sistema di FV

- Tasso di segnalazione: **300/milione di abitanti**
- Percentuale ADR gravi: 30%
- Numero di medici coinvolti: 10%

Segnalazione spontanea

Vantaggi

1. È un sistema semplice rapido ed **economico**
2. Può riguardare tutti i **farmaci** in commercio
3. Può coinvolgere tutti i **pazienti**
4. Non interferisce con la **pratica prescrittiva**
5. Fornisce **allarme precoce** su reazioni non note



La farmacovigilanza in medicina generale. Giustini S et al, 2011.

Firenze, 20 Settembre 2019

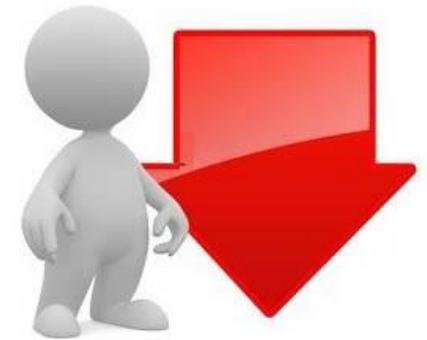


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

Segnalazione spontanea

Svantaggi

1. Difficile stabilire una **relazione causale** tra farmaco ed evento
2. Difficile individuare reazioni **ritardate**
3. Non fornisce direttamente dati di **incidenza**
4. Condizionata dal giudizio dell'**osservatore**
5. *Inoltre...*



La farmacovigilanza in medicina generale. Giustini S et al, 2011.

Firenze, 20 Settembre 2019



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

Underreporting



**Quante sono le ADR
non segnalate?**

If it's serious, we need to know...



Wrong!



Pharmacovigilance!

www.fda.gov

Firenze, 20 Settembre 2019

Algoritmo di Naranjo

La valutazione del nesso di causalità (causality assessment) tra farmaco e evento avverso è fondamentale nell'analisi dei dati della segnalazione di sospetta ADR

Tutti i sistemi nazionali di raccolta delle segnalazioni spontanee di reazioni avverse da farmaci prevedono una valutazione del causality assessment.

I metodi per la valutazione del causality assessment sono molti e possono essere raggruppati in tre grossi gruppi:

- a) valutazione da esperti (singoli o in gruppi)
- b) algoritmi decisionali
- c) approcci probabilistici (Drug Safety 2008, 31 (1): 21-37)

Il sistema della segnalazione spontanea/attiva in Italia utilizza l'**algoritmo di Naranjo** per le segnalazioni da farmaci e quello dell'**OMS** per le segnalazioni da vaccini.

Algoritmo di Naranjo

L'algoritmo di Naranjo è in realtà una **scala di probabilità** che consiste in una serie di 10 domande.

- Sulla base delle risposte ad ogni singola domanda (Sì, No, Non so/Non applicabile) si ottiene un punteggio.
- Il punteggio totale (somma dei singoli punteggi) assegna una categoria di probabilità (≥ 9 molto probabile, 5-8 probabile, 1-4 possibile, < 1 dubbia).

Come tutti gli algoritmi anche quello di Naranjo pone il problema della **concordanza** nell'applicazione. È necessario infatti che vi sia **uniformità** nell'interpretare il senso delle domande per arrivare a punteggi che siano riproducibili e confrontabili.

Una scheda di segnalazione riporta uno o più farmaci sospetti e uno o più eventi avversi (che possono essere sintomi o diagnosi). La valutazione del nesso di causalità andrebbe fatta sulle **single coppie** farmaco-evento.

Algoritmo di Naranjo

ALGORITMO DI NARANJO

	SI	NO	NON SO
1. Ci sono rapporti precedenti <u>conclusivi</u> su questa reazione?	+1	0	0
2. L'evento è comparso dopo la somministrazione del farmaco?	+2	-1	0
3. La reazione è migliorata alla sospensione del farmaco?	+1	0	0
4. La reazione è ricomparsa alla risomministrazione del farmaco?	+2	-1	0
5. Ci sono cause alternative?	-1	+2	0
6. La reazione è ricomparsa dopo somministrazione di un placebo?	-1	+1	0
7. Sono state rinvenute concentrazioni tossiche del farmaco nell'organismo?	+1	0	0
8. La gravità della reazione era dose-dipendente?	+1	0	0
9. Il paziente aveva già presentato una reazione di questo tipo ad un farmaco uguale o simile?	+1	0	0
10. L'evento avverso era stato confermato da elementi oggettivi?	+1	0	0

INTERPRETAZIONE: <= 0 DUBBIA
 1-4 POSSIBILE
 5-8 PROBABILE
 >= 9 CERTA

Schumock e Thornton Criteria

Criteri per stabilire se una ADR era prevedibile e quindi prevenibile

Rispondere SI ad una o più delle seguenti domande
indica che l'ADR si poteva evitare:

1. Il farmaco coinvolto era inappropriato per la condizione clinica del paziente?
2. La dose, la via di somministrazione, la frequenza di somministrazione erano inappropriate per l'età, il peso o il tipo di patologia del paziente?
3. Non sono stati effettuati il necessario monitoraggio plasmatico del farmaco o altri test di laboratorio necessari?
4. Era presente una anamnesi di allergia o di precedenti reazioni allo stesso farmaco?
5. Era coinvolta nell'ADR una interazione tra farmaci?
6. Era documentata una concentrazione tossica di farmaco nel sangue?
7. Era coinvolta una scarsa compliance nell'ADR?

Schumock GT, Thornton J. Hosp Pharm. 1992.

Firenze, 20 Settembre 2019



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

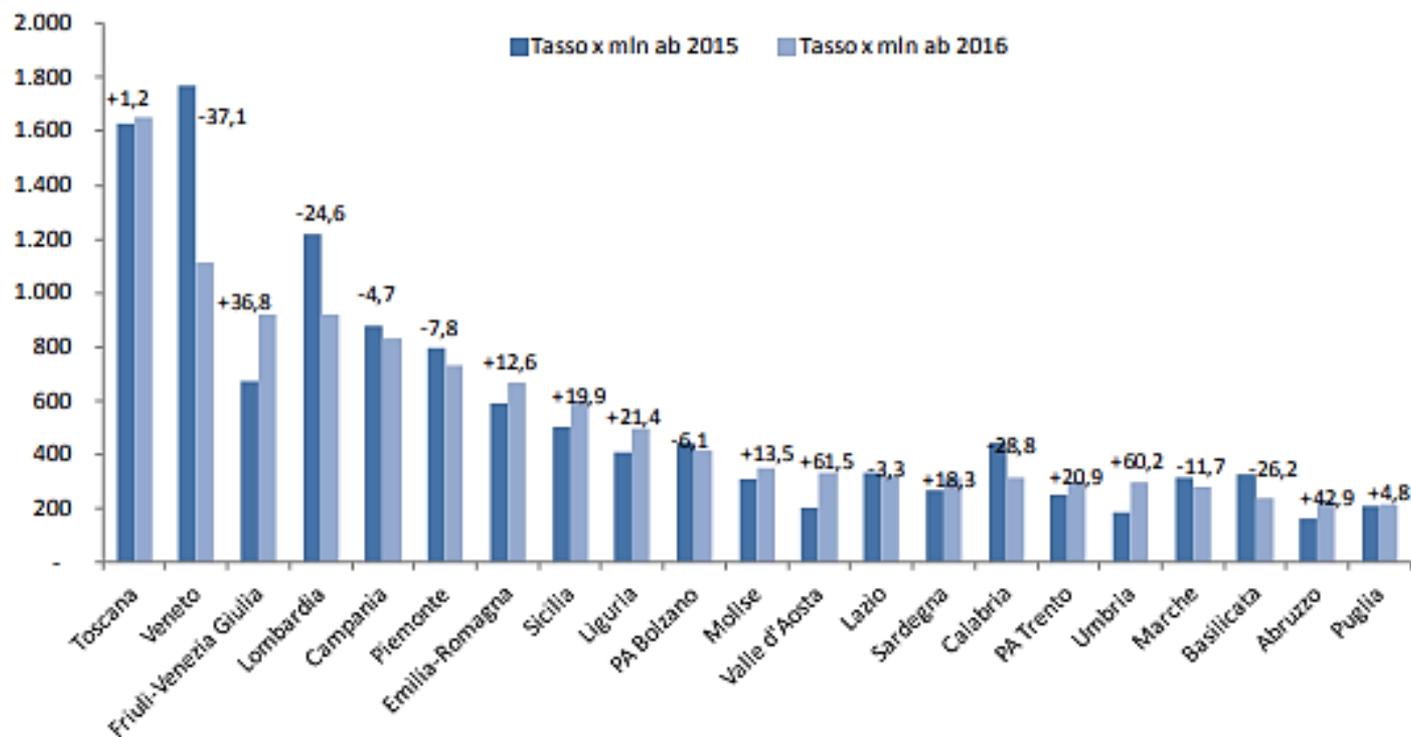
Rapporto OsMed

Figura 9. Distribuzione annuale del numero e tasso di segnalazione per milione di abitanti (2001-2016)



Rapporto OsMed

Figura 10. Distribuzione regionale del tasso di segnalazione per milione di abitanti (periodo 2016-2015) e variazione percentuale 2016-2015



Rapporto OsMed

Tabella 34. Distribuzione delle segnalazioni per fascia di età per farmaci e vaccini

Fascia di età	solo farmaci	solo vaccini
neonato (< 1 mese)	0%	0%
infante (1-23 mesi)	1%	56%
bambino (2-11 anni)	2%	16%
adolescente (12-17 anni)	1%	5%
adulto (18-65 anni)	47%	15%
anziano (> 65 anni)	45%	7%
non disponibile	5%	1%

Tabella 35. Distribuzione delle segnalazioni per livello di gravità

Gravità	2016	%
Non Grave	27.884	62%
Grave	15.046	33%
Non disponibile	2.166	5%
Totale	45.096	100%

Rapporto OsMed

Tabella 36. Distribuzione delle segnalazioni per fonte della segnalazione

Qualifica segnalatore	2015	2016	Δ % 16-15
medico ospedaliero	23.797	23.769	-0,1%
specialista	9.172	4.979	-45,7%
farmacista	6.320	4.154	-34,3%
paziente/cittadino	2.313	3.166	36,9%
altro	2.250	3.101	37,8%
medico di medicina generale	2.787	2.880	3,3%
infermiere	1.337	1.691	26,5%
non disponibile	728	938	28,8%
pediatra	258	270	4,7%
centro anti-veleno	215	104	-51,6%
avvocato	5	23	360,0%
dentista	2	9	350,0%
forze armate	6	9	50,0%
polizia di stato	9	3	-66,7%

Rapporto OsMed

Tabella 37. Distribuzione delle segnalazioni per categoria ATC dei farmaci riportati come sospetti nel 2016*

ATC I	Descrizione	2015		2016		Δ % 16-15
		N.	%	N.	%	
L	Antineoplastici e immunomodulatori	10.688	24%	12.146	28%	14%
B	Sangue ed organi emopoietici	6.022	13%	5.749	13%	-5%
J	Antimicrobici generali per uso sistemico	5.990	13%	5.541	13%	-7%
N	Sistema nervoso centrale	5.970	13%	4.927	11%	-17%
C	Sistema cardiovascolare	3.389	8%	3.197	7%	-6%
Non definito		3.253	7%	2.921	7%	-10%
A	Apparato gastrointestinale e metabolismo	2.812	6%	2.152	5%	-23%
M	Sistema muscolo-scheletrico	2.532	6%	1.910	4%	-25%
V	Vari	1.548	3%	1.651	4%	7%
H	Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	908	2%	1.103	3%	21%
G	Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	671	1%	921	2%	37%
R	Sistema respiratorio	658	1%	588	1%	-11%
S	Organi di senso	250	1%	323	1%	29%
D	Dermatologici	236	1%	198	0%	-16%
P	Antiparassitari, insetticidi e repellenti	93	0%	78	0%	-16%

Nota: Il totale delle segnalazioni distribuite per categoria ATC di farmaco sospetto è maggiore del totale delle segnalazioni perchè all'interno di ogni segnalazione possono essere inseriti uno o più farmaci sospetti

*Sono esclusi i vaccini

Rapporto OsMed

Tabella 38. Distribuzione delle ADR per System Organ Classes (SOCs) nel 2016*

MedDRA SOC	2015		2016		Δ % 16-15
	N.	%	N.	%	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	10.358	16%	9.405	15%	-9%
Patologie gastrointestinali	8.289	13%	8.163	13%	-2%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	8.119	13%	8.137	13%	0%
Patologie del sistema nervoso	5.797	9%	5.297	9%	-9%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	4.453	7%	4.222	7%	-5%
Patologie del sistema emolinfopoietico	2.976	5%	3.157	5%	6%
Esami diagnostici	2.565	4%	2.821	5%	10%
Disturbi psichiatrici	3.053	5%	2.744	4%	-10%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	2.295	4%	2.739	4%	19%
Patologie vascolari	2.676	4%	2.492	4%	-7%

Rapporto OsMed

Tabella 39. Primi 30 principi attivi per numero (valore assoluto) di segnalazioni nel 2016

Rango	Farmaco	N. segnalazioni 2016	Incidenza (su schede da farmaci)	Δ % 16-15	%gravi
1	Warfarin	1.641	4,1%	-21,2%	45,2%
2	Acido Acetilsalicilico	1.254	3,1%	-6,8%	49,8%
3	Amoxicillina/Acido Clavulanico	1.120	2,8%	-30,4%	37,3%
4	Paclitaxel	944	2,3%	39,6%	35,2%
5	Ribavirina	793	2,0%	5,7%	29,4%
6	Dabigatran	691	1,7%	28,7%	34,2%
7	Clopidogrel	657	1,6%	5,5%	30,6%
8	Oxaliplatino	609	1,5%	-18,4%	42,7%
9	Fluorouracile	600	1,5%	-14,5%	40,5%
10	Lenalidomide	580	1,4%	6,0%	16,2%
11	Interferone Beta	561	1,4%	25,8%	9,8%
12	Teriparatide	529	1,3%	73,4%	10,6%
13	Insulina	528	1,3%	-46,9%	58,0%
14	Nivolumab	506	1,3%	239,6%	46,2%
15	Rivaroxaban	459	1,1%	14,5%	46,6%

Farmacovigilanza



Cosa significa il triangolo nero?



L'Unione europea (UE) ha introdotto un nuovo sistema per identificare i medicinali che sono sottoposti ad un attento monitoraggio.

Questi medicinali recano sul foglio illustrativo un triangolo nero capovolto, accompagnato da una breve frase:

▼ **“Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo”**

Dopo la loro immissione sul mercato dell'UE tutti i medicinali sono sottoposti a monitoraggio. Tuttavia, i medicinali contrassegnati dal triangolo nero sono sottoposti a un monitoraggio ancora più attento rispetto agli altri medicinali.

Questo perché le informazioni disponibili sul medicinale sono più scarse, ad esempio perché il medicinale è stato commercializzato solo di recente.

Ciò non significa che il medicinale non sia sicuro.

Ciò non significa che il medicinale non sia sicuro.

perché il medicinale è stato commercializzato solo di recente.

Questo perché le informazioni disponibili sul medicinale sono più scarse, ad esempio
monitoraggio ancora più attento rispetto agli altri medicinali.

Fonte dati: www.ema.europa.eu

Firenze, 20 Settembre 2019



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

Farmacovigilanza

Il monitoraggio addizionale è sempre applicato ad un medicinale nei seguenti casi:

- contiene un nuovo principio attivo autorizzato nell'UE dopo il 1° gennaio 2011;
- è un medicinale biologico, come un vaccino o un medicinale derivato da plasma (sangue), autorizzato nell'Unione europea dopo il 1° gennaio 2011;
- al medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni" (in tal caso la ditta che commercializza il medicinale è tenuta a fornire ulteriori informazioni sullo stesso) o se è stato autorizzato in circostanze eccezionali (se vi sono ragioni specifiche per cui la ditta non può fornire dati completi);
- la ditta che commercializza il medicinale è tenuta a svolgere ulteriori studi, per esempio per fornire nuove informazioni sull'uso del medicinale nel lungo termine, o su un effetto indesiderato raro osservato nel corso degli studi clinici.

Anche altri medicinali possono essere sottoposti a monitoraggio addizionale, sulla base di una decisione da parte del Comitato per la Valutazione dei Rischi in Farmacovigilanza (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* - PRAC) dell'Agenzia Europea per i Medicinali.

L'elenco dei medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale è aggiornato ogni mese dal PRAC e pubblicato sul sito web dell'Agenzia Europea, dove sono presenti informazioni aggiuntive sul monitoraggio addizionale in tutte le lingue UE.

Fonte dati: www.ema.europa.eu

Firenze, 20 Settembre 2019



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE