

Farmacovigilanza

La **farmacovigilanza** è l'insieme delle attività finalizzate all'identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato all'uso dei medicinali, al fine di assicurare un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione.

In linea con questa definizione generale, gli obiettivi alla base della **farmacovigilanza**, in conformità con la vigente normativa europea, sono:

- prevenire i danni causati da reazioni avverse conseguenti all'uso di un medicinale secondo le condizioni di autorizzazione ma anche agli errori terapeutici, all'esposizione professionale, agli usi non conformi incluso l'uso improprio e l'abuso.
- promuovere l'uso sicuro ed efficace dei medicinali, in particolare fornendo tempestivamente informazioni sulla sicurezza dei medicinali ai pazienti, agli operatori sanitari e al pubblico in generale.

La **farmacovigilanza** è quindi un'attività che contribuisce alla tutela della salute pubblica.

I dati sulla sicurezza dei farmaci possono essere ricavati da differenti fonti: segnalazioni di sospette reazioni avverse (spontanee e non), studi clinici, letteratura scientifica, rapporti inviati dalle industrie farmaceutiche, ecc.

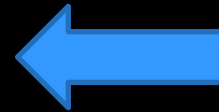
Metodologie in Farmacovigilanza

(come segnalare ed ottenere dati su eventi avversi)

1) Approccio descrittivo

- Case reports in letteratura

- Segnalazione spontanea



2) Approccio analitico

- Studi osservazionali:
coorte, caso-controllo, trasversali

- Studi clinici randomizzati controllati
trial clinici controllati



ELSEVIER

Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



CASE REPORT

Aloe vera-induced acute liver injury: A case report and literature review

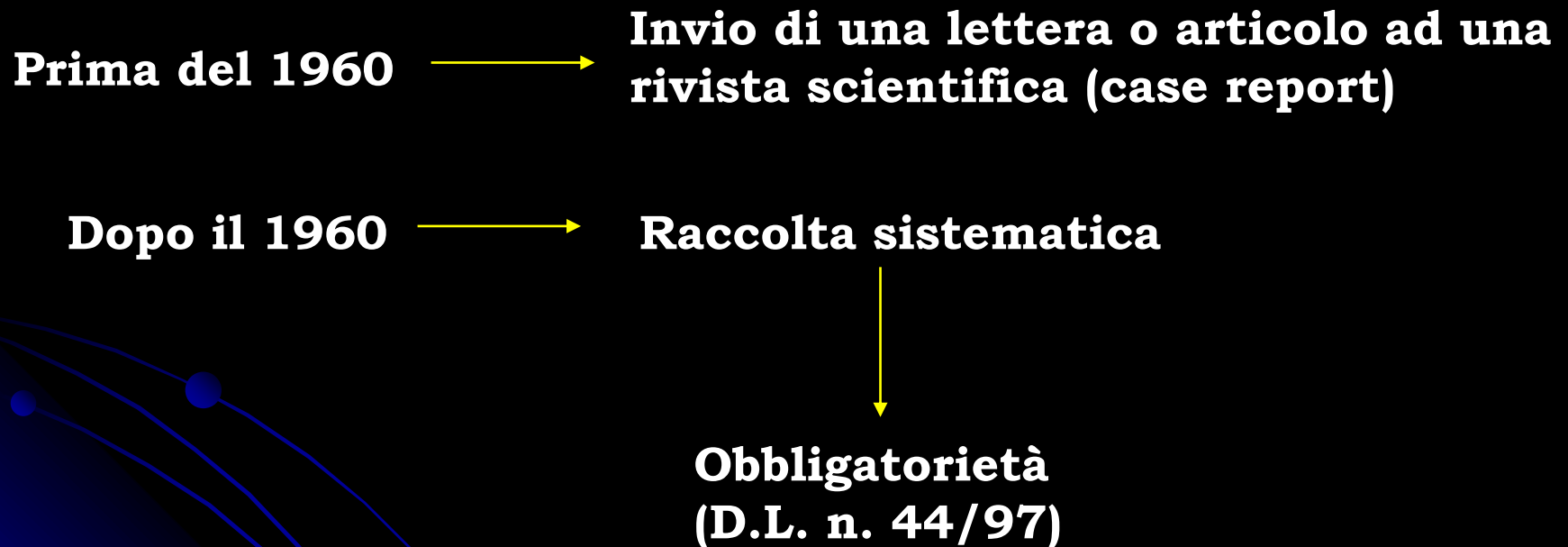


Lucia Parlati^{a,b}, Cosmin Sebastian Voican^{a,b,c},
Katy Perlemuter^d, Gabriel Perlemuter^{a,b,c,*}

Summary Recent data suggest that herbal and dietary supplements are the second most common cause of liver injury. We herein report a case of acute liver injury in a 68-year old female caused by ingestion of Aloe vera. Upon **discontinuation** of the oral Aloe vera, liver function tests (LFT) returned to normal levels. Thus, it is crucial to consider the use of herbal products as causative agents of acute liver injury.

© 2016 Published by Elsevier Masson SAS.

La segnalazione spontanea rappresenta il primo segnale d'allarme per l'identificazione di una ADR



Segnalazioni reazioni avverse

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

La normativa europea sulla farmacovigilanza richiede a tutti gli operatori sanitari e ai cittadini di segnalare qualsiasi sospetta *reazione avversa* (grave e non grave, nota e non nota).

Il Decreto del Ministero della Salute 30 aprile 2015 ha ribadito l'obbligo di segnalare tempestivamente le sospette reazioni avverse da farmaci e da vaccini e ha definito dei limiti di tempo entro cui gli operatori sanitari sono tenuti ad effettuare la segnalazione alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dell'AIFA.

In particolare:

- Le sospette reazioni avverse da medicinali vanno segnalate entro 2 giorni da quando il medico o l'operatore sanitario ne viene a conoscenza.
- L'obbligo di segnalazione scende a 36 ore in caso di ADR da medicinali di origine biologica (inclusi i vaccini).

<https://aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

Come segnalare:

E' possibile effettuare una segnalazione di sospetta *reazione avversa* secondo una delle seguenti modalità:

- compilando la scheda di segnalazione di sospetta *reazione avversa* e inviandola al Responsabile di *farmacovigilanza* della propria struttura di appartenenza via e-mail o fax

- o direttamente online sul sito VigiFarmaco seguendo la procedura guidata Sarà cura del Responsabile di farmacovigilanza procedere alla registrazione e/o validazione delle segnalazioni nella Rete Nazionale di *farmacovigilanza* dell'AlFA connessa a EudraVigilance, la banca dati europea di raccolta delle ADR gestita dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).

In alternativa la segnalazione di sospetta *reazione avversa* può essere comunicata al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale che si sospetta abbia causato la *reazione avversa*.

La sospetta *reazione avversa* può essere segnalata anche a seguito di assunzione di prodotti a base di piante officinali e integratori alimentari e di dispositivi medici. Sono pubbliche schede per:

- 1.Segnalazione di sospette reazioni avverse da prodotti a base di piante officinali e integratori alimentari
- 2.per segnalare on line collegarsi al sito vigierbe
- 3.Segnalazione di sospette reazioni avverse da dispositivi medici

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)

(da compilarsi a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza)

1. INIZIALI DEL PAZIENTE _____	2. DATA DI NASCITA _____	3. SESSO _____	4. DATA INSORGENZA REAZIONE _____	5. ORIGINE ETNICA _____	CODICE SEGNALAZIONE _____
6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI* <i>* se il segnalatore è un medico</i>				7. GRAVITA' DELLA REAZIONE: ☐ GRAVE ☐ DECESSO ☐ OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED. ☐ INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE ☐ HA MESSO IN PERICOLO DI VITA ☐ ANOMALIE CONGENITE/ DEFICIT NEL NEONATO ☐ NON GRAVE	
8. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR: riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti				9. ESITO ☐ RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL __/__/__ ☐ RISOLUZIONE CON POSTUMI ☐ MIGLIORAMENTO ☐ REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA ☐ DECESSO IL __/__/__ ☐ dovuto alla reazione avversa ☐ il farmaco può avere contribuito ☐ non dovuto al farmaco ☐ causa sconosciuta ☐ NON DISPONIBILE	
10. AZIONI INTRAPRESE: specificare					
In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19					

INFORMAZIONI SUL FARMACO

11. FARMACO(S) SOSPETTO (il nome della sostanza medicinale)*

A) _____ 12. LOTTO _____ 13. DOSAGGIO/DIE _____

14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____

B) _____ 12. LOTTO _____ 13. DOSAGGIO/DIE _____

14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____

C) _____ 12. LOTTO _____ 13. DOSAGGIO/DIE _____

14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____

** Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo e l'ora della somministrazione*

16. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? A: sì / no B: sì / no C: sì / no

17. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? A: sì / no B: sì / no C: sì / no

18. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? A: sì / no B: sì / no C: sì / no

19. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? A: sì / no B: sì / no C: sì / no

20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO:
 A: _____
 B: _____
 C: _____

21. FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO

22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE UFFICINALI, OMEOPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC. (specificare):

23. CONDIZIONI CONCOMITANTI PREDISPONENTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)

INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE

24. QUALIFICA DEL SEGNALATORE		25. DATI DEL SEGNALATORE	
☐ MEDICO DI MEDICINA GENERALE	☐ PEDIATRA DI LIBERA SCELTA	NOME E COGNOME	
☐ MEDICO OSPEDALIERO	☐ FARMACISTA	INDIRIZZO	
☐ SPECIALISTA	☐ ALTRO	TEL E FAX	E-MAIL
26. DATA DI COMPILAZIONE		27. FIRMA DEL SEGNALATORE	
28. CODICE ASL		29. FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA	

UK (1964) YELLOW CARD

In Confidence					
 COMMITTEE ON SAFETY OF MEDICINES			 MEDICINES CONTROL AGENCY		
SUSPECTED ADVERSE DRUG REACTIONS					
If you are suspicious that an adverse reaction may be related to a drug or combination of drugs please complete this Yellow Card. For reporting advice please see over. Do not be put off reporting because some details are not known.					
PATIENT DETAILS		Patient Initials: _____		Sex: M / F Weight if known (kg): _____	
Age (at time of reaction): _____		Identification number (Your Practice / Hospital Ref.): _____			
SUSPECTED DRUG(S)					
Give brand name of drug and batch number if known		Route	Dosage	Date started	Date stopped
_____		_____	_____	_____	_____
					Prescribed for

SUSPECTED REACTION(S)					
Please describe the reaction(s) and any treatment given:					
					Outcome
					Recovered ☐
					Recovering ☐
					Continuing ☐
					Other ☐
Date reaction(s) started: _____		Date reaction(s) stopped: _____			
Do you consider the reaction to be serious? Yes / No					
If yes, please indicate why the reaction is considered to be serious (please tick all that apply):					
Patient died due to reaction ☐		Involved or prolonged inpatient hospitalisation		☐	
Life threatening ☐		Involved persistent or significant disability or incapacity		☐	
Congenital abnormality ☐		Medically significant; please give details: _____			
OTHER DRUGS (including self-medication & herbal remedies)					
Did the patient take any other drugs in the last 3 months prior to the reaction? Yes / No					
If yes, please give the following information if known:					
Drug (Brand, if known)	Route	Dosage	Date started	Date stopped	Prescribed for
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
Additional relevant information e.g. medical history, test results, known allergies, rechallenge (if performed), suspected drug interactions. For congenital abnormalities please state all other drugs taken during pregnancy and the last menstrual period.					

REPORTER DETAILS			CLINICIAN (if not the reporter)		
Name and Professional Address: _____			Name and Professional Address: _____		
_____			_____		
Post code: _____			Post code: _____		
Tel No: _____			Tel No: _____		
Speciality: _____			Speciality: _____		
Signature: _____			Date: _____		
			If you would like information about other adverse reactions associated with the suspected drug, please tick this box ☐		
* This is to enable you to identify the patient in any future correspondence concerning this report Please attach additional pages if necessary					

Vantaggi e limiti della segnalazione spontanea

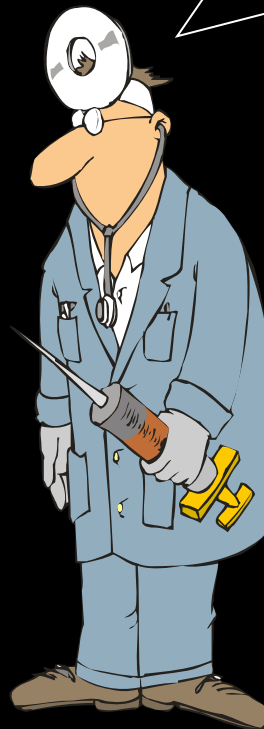
Vantaggi:

- è un sistema semplice, rapido ed economico
- permette di sorvegliare tutti i farmaci in commercio
- può coinvolgere tutti i pazienti, anche quelli normalmente esclusi nella fase pre-marketing
- non interferisce con la pratica prescrittiva
- fornisce allarme precoce su reazioni non note

Limiti:

- è difficile stabilire una relazione causale tra farmaco ed evento ?
- è difficile individuare reazioni ritardate
- non fornisce direttamente dati di incidenza
- determina una sottostima delle reazioni a causa della **sottosegnalazione**

**Perché dovrei perdere tempo a
spedire una segnalazione di
reazione avversa da farmaci?**



UNDER-REPORTING (SOTTOSEGNAZIONE)

I **sette peccati mortali** dei medici secondo William Inman: perchè i medici non segnalano le ADR:

Complacency

L'erronea convinzione che vengono commercializzati soltanto farmaci 'sicuri'

Fear

Timore di essere coinvolti in cause legali

Guilt

Senso di colpa per aver causato danni al paziente a causa del trattamento prescritto

Ambition

Desiderio di raccogliere e pubblicare una casistica personale

Ignorance

Ignoranza delle procedure per la segnalazione

Diffidence

Timore di segnalare sulla base di sospetti che potrebbero rivelarsi infondati

Lethargy

Un insieme di tendenza a procrastinare la segnalazione, disinteresse, mancanza di tempo, indisponibilità del modulo di segnalazione, ecc.

Le segnalazioni da parte dei farmacisti sono di grande importanza sia per la stretta vicinanza al cittadino nella pratica quotidiana, sia perché essi possono venire a conoscenza degli eventi avversi associati ai farmaci di automedicazione o da banco con maggiore probabilità rispetto ai medici. I pazienti sono scarsamente consapevoli del rischio connesso all'utilizzazione dei farmaci senza obbligo di ricetta (E DEI FARMACI DI DERIVAZIONE VEGETALE), ed è quindi importante svolgere un'attività di vigilanza su tali prodotti.

E' in questo ambito che l'attività del farmacista è particolarmente importante perché può orientare correttamente l'atteggiamento autoprescrittivo del paziente e svolgere un ruolo significativo nell'attività di vigilanza sui farmaci da banco.

Sistema europeo Eudravigilance

EudraVigilance è la banca dati europea per la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai medicinali che sono autorizzati, o che sono oggetto di studio attraverso *trial* clinici, nell'Area Economica Europea (*European Economic Area* – EEA). Il sistema è operativo dal dicembre 2001.

Le segnalazioni sono trasmesse direttamente a EudraVigilance per via elettronica dalle autorità regolatorie nazionali, dalle aziende farmaceutiche titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali e/o dagli sponsor degli studi clinici.

Per la raccolta dei dati nel database di EudraVigilance, sono a disposizione due moduli:

- **Modulo "sperimentazioni cliniche" (Eudravigilance Clinical Trial - EVCT)** che raccoglie le segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi ed inattese (SUSAR) segnalate da sponsor di sperimentazioni cliniche interventistiche (clinical trial);
- **Modulo "post-autorizzazione" (EudraVigilance Post Marketing - EVPM)** che raccoglie tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse provenienti da:
 - operatori sanitari e pazienti;
 - studi di post-autorizzazione (non interventistici);
 - letteratura scientifica mondiale;
 - usi individuali (compassionevole, 648 1996, named patient basis,...)

Tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse raccolte **nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)** sono regolarmente inviate a **Eudravigilance** e viceversa, ovvero da Eudravigilance alla RNF, relativamente alle sole segnalazioni italiane che non rientrano nell'ambito della sperimentazione clinica.

Da Eudravigilance tutte le segnalazioni sono poi trasmesse anche **al database mondiale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) Vigibase**, quindi sostanzialmente dopo poco tempo da quando la segnalazione è stata effettuata essa diventa disponibile per tutte le autorità regolatorie internazionali competenti in materia di farmacovigilanza.

I dati delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse per singolo medicinale sono presenti nel database di Eudravigilance (accesso dal link correlato)

È bene tener presente che si tratta di sospette reazioni avverse, cioè di eventi clinici osservati in seguito all'uso di un medicinale, ma non necessariamente causati da esso; pur rappresentando un solo sospetto le segnalazioni costituiscono un'importante fonte di informazioni, in quanto consentono di rilevare potenziali segnali di allarme relativi all'uso di farmaci,

Solo approfondite valutazioni scientifiche di tutti i dati disponibili (provenienti da segnalazioni di sospette reazioni avverse, da studi clinici ed epidemiologici, dalla letteratura scientifica pubblicata e dai rapporti inviati dalle aziende farmaceutiche) consentono di trarre conclusioni fondate su rischi e benefici e di intervenire con azioni regolatorie per consentire ai pazienti un uso sicuro dei farmaci

EudraVigilance



WHO (OMS)

**Collaborating Centre for International Drug Monitoring di Uppsala
Svezia**