



«CORSO SIFO UNDER 40.
AGGIORNAMENTO PROFESSIONALE
PER IL FARMACISTA»

IN MEMORIA DI STEFANO FEDERICI

Milano, 21 settembre - 23 novembre 2016

Farmacovigilanza

Barbara Croesi –Responsabile Eudravigilance e Dispositivo-vigilanza
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

Cos'è la farmacovigilanza

*“Insieme di attività finalizzate alla
valutazione continuativa
di tutte le informazioni relative alla
sicurezza dei farmaci
e ad assicurare, per tutti i farmaci in commercio,
un rapporto rischio/beneficio favorevole
per la popolazione”.*

Organizzazione Mondiale della Sanità

COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT Accompanying the document Commission Report Pharmacovigilance related activities of Member States and the European Medicines Agency concerning medicinal products for human use (2012 – 2014) **Brussels, 8.8.2016 SWD(2016) 284 final**

“Pharmacovigilance is **planned monitoring of the safety** of medicines so that anything that affects their safety profile can be **swiftly detected, assessed, and understood** and **appropriate measures** can be taken to **manage** the issue and **assure** public health.”

Perché FV

Esiste una **patologia iatrogena** come problema **sociale**
ed **economico**

Commission Staff Working Document dated 10 December 2008

- ◆ Il 5% di tutti gli accessi in ospedale sono dovuti ad ADRs
- ◆ Il 5% di tutti i pazienti già ricoverati in ospedale presenta una ADR
- ◆ Le ADRs sono al quinto posto tra le cause di mortalità in ospedale

Link: http://ec.europa.eu/atoz_en.htm

COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT Accompanying the document Commission Report Pharmacovigilance related activities of Member States and the European Medicines Agency concerning medicinal products for human use (2012 – 2014) **Brussels, 8.8.2016 SWD(2016) 284 final**

- **PHARMACOVIGILANCE AND PUBLIC HEALTH**

While medicines save lives and prevent suffering, the burden of adverse drug reactions is considerable: **some 5% of hospital admissions in the EU and around 197 000 deaths per year have been thought to be due to adverse reactions to medicines.**

Experience to date suggests that the revised pharmacovigilance system now in place in the EU is resulting in more timely and consistent outcomes to optimise the safe and effective use of medicines.

Il ricovero ospedaliero per una reazione avversa da farmaco (ADR):

- E' per il paziente una perdita sia di salute che di qualità di vita e per lo stesso e/o per la comunità uno spreco di denaro.
- La prevenzione delle ADR si pone come strumento non solo di salute, ma anche di risparmio economico.

Compito della Farmacovigilanza

- acquisire **nuove informazioni** sui rischi legati all'uso di un farmaco
- contribuire a **ridefinirne** nel tempo il profilo beneficio-rischio
(restrizioni d'uso e revoca dell'AIC)

DRUG SAFETY



Autorizzazione al commercio (AIC)

I trials clinici pre-marketing non sono capaci di fornire da soli attendibili informazioni sul rischio del farmaco.

- a) la selezione dei pazienti, che i trials clinici impostano necessariamente;
- b) la durata della somministrazione del farmaco, che soprattutto nel caso di quelli per patologie croniche, non corrisponde mai a quella che sarà effettuata dopo la commercializzazione;
- c) il numero di pazienti inclusi nel trial clinico, che assai spesso è inferiore a quello necessario per individuare un evento avverso piuttosto raro;
- d) l'impossibilità di testare il farmaco in associazione con tutti quei farmaci che il paziente, al di fuori della sperimentazione, potrebbe aver bisogno se già affetto da più patologie (e quindi escluso dal trial) o se insorgono altre patologie.

FV PERCHE'

“ L'OTTENIMENTO DI UNA REGISTRAZIONE PER UN NUOVO FARMACO SIGNIFICA SEMPLICEMENTE CHE L'AUTORITA' CHE HA CONCESSO LA LICENZA NON HA IDENTIFICATO ALCUN RISCHIO RITENUTO INACCETTABILE.

CIO' NON SIGNIFICA CHE TALE FARMACO SIA SICURO NELLA FUTURA PRATICA CLINICA “

Indicazioni scaturite dagli studi pre-marketing ed ulteriori indicazioni scaturite dall'impiego degli stessi farmaci nella quotidiana pratica clinica (post-marketing).

Farmaco	Indicazione pre-marketing	Indicazioni scaturite dopo la commercializzazione
Propranololo	Aritmie	Ipertensione
Sulfinpirazone	Gotta	Cardiopatía ischemica
Diazepam	Ansia	Stato epilettico
Fenobarbital	Insonnia	Epilessia
Fenitoina	Epilessia	Aritmia
Lidocaina	Anestesia locale	Aritmia ventricolare
Probenecid	Associazione con penicillina	Gotta
Minoxidil	Ipertensione	Alopecia androgenica
Captopril	Ipertensione	Scompenso cardiaco
Amantadina	Infezioni virali	M. di parkinson
Penicillamina	Intossicazione (Antidoto)	Artrite reumatoide
FANS	Artrosi	Dismenorrea
Antistaminici	Rinite	Chinetosi
Betamimetici	Asma bronchiale	Parto prematuro

Farmaci ritirati dal commercio per ADRs

Mibefradil	Circulation 1998; 98: 31
Alosetron	Lancet 2001; 357: 1544
Troglitazone	JAMA
Cisapride	JAMA
Cerivastatina	BMJ 2001; 323: 359

Da Thalidomide a Rofecoxib
(dal 1961 al 2001 più di 150
farmaci ritirati per tossicità)

RCTs (alcuni con centinaia di pazienti arruolati) hanno fallito nel rilevare ADRs; il profilo di sicurezza di alcuni farmaci risultava esser confrontabile con quello del placebo)

Documenti e Normativa di riferimento

- DECRETO LEGISLATIVO 24 aprile 2006, n. 219 (Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE)
- DECRETO LEGISLATIVO 29 dicembre 2007 (Disposizioni correttive al decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante attuazione della direttiva 2001/83/CE relativa ad un codice comunitario concernente medicinali per uso umano).

Normativa Comunitaria

- Regolamento di esecuzione (UE) N. 520/2012 della Commissione del 19 giugno 2012
- Regolamento (UE) n. 1235/2010
- Direttiva 2010/84/UE
- Direttiva 2001/83 recepita con il Decreto Legislativo 219/2006

Volume 9A

- http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf



EUDRAVIGILANCE

Pharmacovigilance
in the European
Economic Area

[Please click here to enter](#)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY



EudraVigilance: banca dati europea

☐ è un **network internazionale** istituito dall'EMA nel dicembre 2001

☐ contiene i **reports delle reazioni avverse ai farmaci** autorizzati in tutta l'Unione Europea, inoltrati da parte delle agenzie regolatorie e delle aziende farmaceutiche dell'UE.

La normativa europea in materia *di farmacovigilanza* è stata modificata con l'adozione nel 2010, del Regolamento UE 1235/2010, la cui applicazione è operativa dal 2 luglio 2012, e della Direttiva 2010/84/UE.

- Nel database Eudravigilance confluiranno anche le segnalazioni da parte delle aziende farmaceutiche.
- I dati delle reazioni avverse saranno resi accessibili
- per alcuni medicinali autorizzati all'immissione in commercio con procedura centralizzata europea è già possibile consultare il database europeo delle reazioni avverse collegandosi all'indirizzo <http://www.adrreports.eu/>.

Cosa è cambiato con la nuova normativa?

Direttiva 2010/84/EU in vigore dal 21/7/ 2012

Regolamento 1235/2010/EU, Data di efficacia: 2 Luglio 2012

DIRETTIVE

DIRETTIVA 2010/84/UE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

del 15 dicembre 2010

che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano

(Testo rilevante ai fini del SEE)

REGOLAMENTI

REGOLAMENTO (UE) N. 1235/2010 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

del 15 dicembre 2010

che modifica, per quanto riguarda la farmacovigilanza dei medicinali per uso umano, il regolamento (CE) n. 726/2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali e il regolamento (CE) n. 1394/2007 sui medicinali per terapie avanzate

NUOVA DEFINIZIONE DI ADR

Cambia la definizione di ADR che di fatto è stata allargata:

“effetto nocivo e non voluto conseguente

- all'uso di un farmaco conformemente alle indicazioni contenute nell'AIC

-a errori terapeutici

- a usi non conformi alle indicazioni contenute nell'AIC, Inclusi
Sovradosaggio
misuso
abuso
uso off label

- all'esposizione professionale”.

ALLARGATO OGGETTO DI SEGNALAZIONE

Segnalazione di tutte le ADRs:

Gravi

Non gravi

Attese

Inattese

MONITORAGGIO ADDIZIONALE

- I medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale saranno i prodotti contenenti nuove sostanze attive non presenti in medicinali autorizzati in Europa alla data del 1 gennaio 2011;
- biologici e biosimilari
- medicinali la cui autorizzazione è subordinata a particolari condizioni o autorizzati in circostanze eccezionali; i prodotti soggetti a studi sulla sicurezza dopo la concessione dell'AIC.
- Questi medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale saranno identificabili dal foglio illustrativo che recherà la dicitura “Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale” preceduta da un simbolo nero, il cui elenco sarà stilato dall’Agenzia Europea dei Medicinali.
- Lista periodicamente aggiornata da AIFA

FV post marketing

definizioni



REAZIONE AVVERSA (ADR)

***“Effetto nocivo e non voluto
conseguente all’uso di un medicinale”***

**incluse anche quelle derivanti da
errore terapeutico, abuso, misuso, uso off label,
sovradosaggio ed esposizione professionale.**



EVENTO AVVERSO (ADE)

Qualsiasi avvenimento clinico indesiderato che si verifica in un paziente che assume dei farmaci e che non necessariamente ha una relazione causale con i farmaci

REAZIONE AVVERSA DA FARMACI - DEFINIZIONE DI GRAVITÀ

Qualsiasi reazione che provoca la morte di un individuo, ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga l'ospedalizzazione, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa, comporta una anomalia congenita o un difetto alla nascita.

REAZIONE AVVERSA A FARMACI INATTESA: DEFINIZIONE

Reazione avversa la cui natura, gravità o conseguenza non è coerente con il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Eventi avversi a farmaci

ADR




ADE



Risk Management

Dall'evento avverso alla reazione avversa

Evento avverso  Reazione avversa

Criteri d'imputabilità:

- ➔ Associazione temporale
- ➔ Meccanismo d'azione
 - ➔ Dechallenge
 - ➔ Rechallenge



STRAVASO

ADE O ADR?

.....ENTRAMBI!!



Fattori di rischio associati allo stravasamento

L'entità del danno dovuta allo stravasamento di un chemioterapico antitumorale può variare notevolmente, perché è determinata da molteplici fattori:

- 1) errore associato alla tecnica di somministrazione
- 2) errore associato ai dispositivi di somministrazione
- 3) fattori associati al paziente
- 4) **caratteristiche fisico-chimiche del farmaco.**

“(...) anche se non si tratta di ADR in senso stretto, la normativa prevede scheda unica e inserimento in rete, secondo le stesse modalità.

Il caso dello stravasamento di farmaco segue queste stesse regole: il segnalatore compila la scheda unica di segnalazione (tanto più se la reazione è grave) e la invia al responsabile di farmacovigilanza che deve inserirla nella rete nazionale nel più breve tempo possibile (tanto più se si tratta di un evento grave) e comunque non oltre i 7 giorni dal ricevimento(...)”.

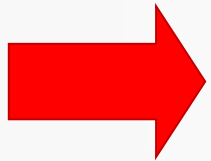
Segnalazione spontanea

Comunicazione relativa all'insorgenza di una reazione avversa verificatasi dopo l'assunzione di un medicinale

Segnalazione spontanea di sospetta reazione avversa (ADR)

Svantaggi:

- Sottosegnalazione che dipende molto dalla sensibilità/atteggiamento degli operatori sanitari
- Variabile qualità del dato segnalato
- Mancanza di informazione sull'esposizione al farmaco
- Reazioni tardive possono essere perse
- Mancanza di un gruppo di controllo



**I "sette peccati mortali" dei medici secondo William Inman,
come causa di sottosegnalazione**

(vengono riportati i termini inglesi, in quanto alcuni dei corrispondenti vocaboli italiani possono avere significati non completamente coincidenti)

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 della procedure per la segnalazione e incapacità di riconoscere le reazioni avverse.

DIFFIDENCE

Timore di segnalare fenomeni già noti o solo sospettati.

LETHARGY

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

Sottosegnalazione delle reazioni avverse da farmaci

Molti fattori concorrenti:

- ✘ I medici/infermieri non hanno una formazione specifica
- ✘ Non hanno la scheda a portata di mano
- ✘ Non sanno a chi mandarla
- ✘ Perdono tempo a compilare la scheda cartacea
- ✘ Non ricevono l'informazione di ritorno
- ✘ Considerano la Farmacovigilanza come una attività burocratica senza ricadute sul proprio lavoro

ATTRIBUZIONE DEL NESSO DI CAUSALITA'

**NON E' DEL SEGNALATORE LA RESPONSABILITA'
DI ATTRIBUIRE UN NESSO DI CAUSALITA'.**

“Raramente la relazione causale tra un farmaco e una manifestazione clinica è *certa*”

‘The ambiguity of adverse drug reactions’ Kock-Wesez et al.’ Eur J Clin Pharmacol
11:75;1977

X Close

The Ambiguity of Adverse Drug Reactions

J. Koch-Weser, E. M. Sellers and R. Zacest

Clinical Pharmacology Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, U.S.A.

Summary. Three clinical pharmacologists independently evaluated 500 untoward clinical events reported by physicians as adverse drug reactions (ADRs). They often disagreed with the reporting physicians and with each other. They judged 14.4–28.2% of the events to be definite, 26.4–38.0% probable, 21.4–31.0% possible and 15.8–28.2% unlikely ADRs. In their opinion 19.1–32.4% of the drugs blamed were definitely, 29.8–34.4% probably, 24.9–36.7% possibly and 8.4–14.5% not responsible for the adverse reactions. Evaluators disagreed among themselves about the drug most likely to have been responsible in 36.4% of the events, about ADRs causing hospital admission in 56.8%, about severe ADR morbidity in 55.8%, about ADR prolongation of hospitalization in 67.3% and about ADR contribution to death in 71.0%. The divergence of judgements suggests that suspected ADRs are usually ambiguous clinical events, and that incidence, severity, medical consequences and cost of ADRs can only be estimated.

Key words: Adverse drug effects, evaluation untoward clinical events, divergent clinical judgement.

Every pharmacologically active substance has the potential to affect adversely some persons exposed to it. Justification for the diagnostic or therapeutic use of a drug lies in a favourable ratio of anticipated benefits to

ous and relatively infrequent. No reliable and generally applicable method has been described for assigning responsibility for adverse turns in a patient's course to drug therapy, much less to a particular drug [1–4]. Most of what has been written about the prevalence and clinical consequences of adverse drug reactions (ADRs) has been based on retrospective analysis of suspicious clinical events. This implies that the cause-effect relation between drug administration and adverse event, that establishes an untoward clinical occurrence during drug therapy to be an ADR, can usually be judged with confidence. Such confidence appears misplaced, because most ADRs are not unique clinical events, the majority of patients receive several drugs concurrently, and many patients experience multiple untoward occurrences during drug therapy that are unrelated to drugs. In order to estimate the reliability of judgements about possible ADRs, three internists with specialized training in clinical pharmacology independently evaluated 500 such events in hospitalized patients.

Methods

In January 1966 the Massachusetts General Hospital added to its discharge summary a checkoff box in which discharging physicians were asked to note and describe any ADRs observed during the patient's hospitalization [5]. The definition of an ADR used was:

....bisogna pensare all'eventualità che sia una
ADR...

BISOGNA PORSI LA DOMANDA!!



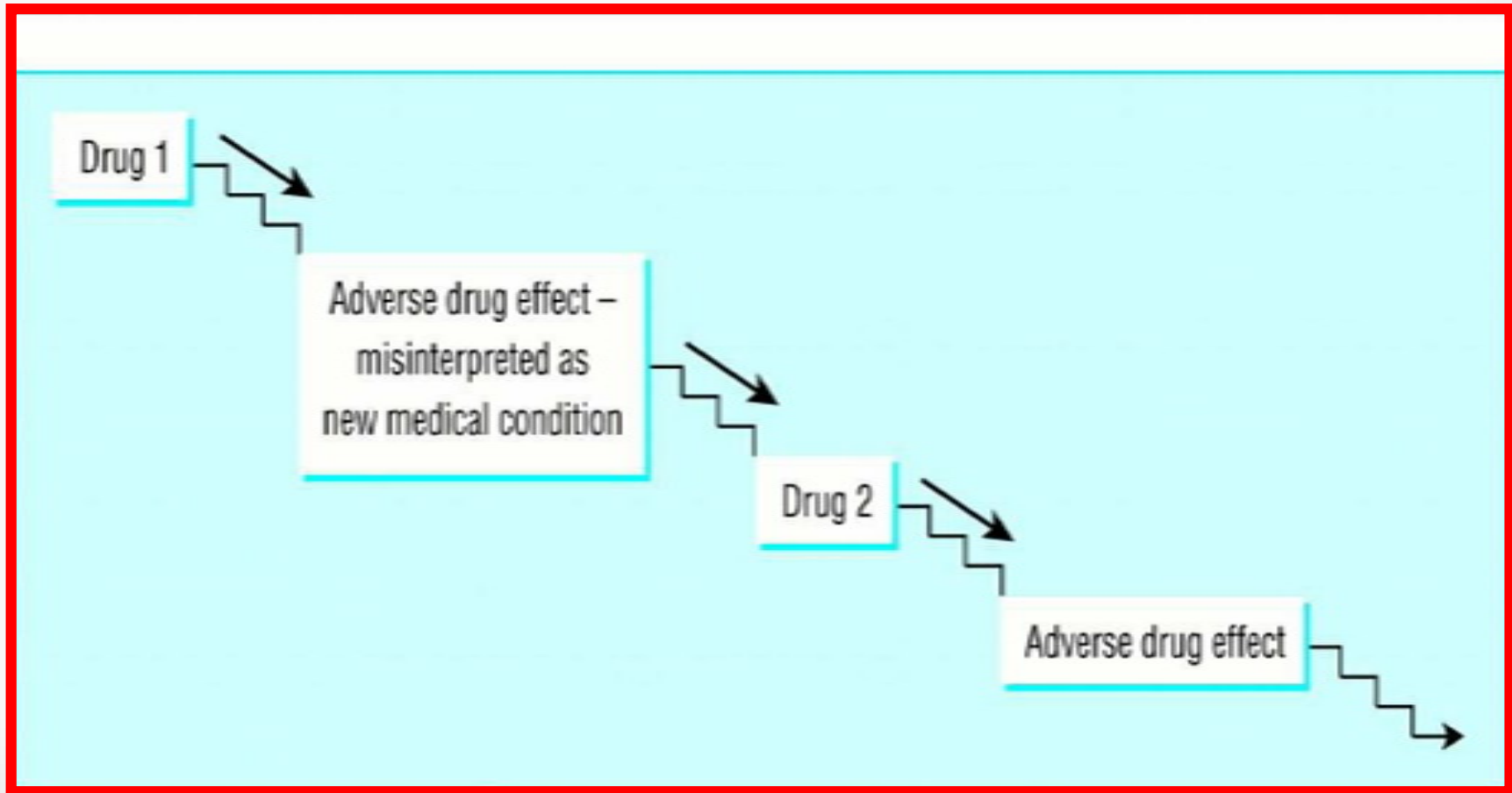
Non trova che sia una curiosa coincidenza che il corpo sia caduto perfettamente nella sagoma di gesso sul pavimento?



Sintomo legato alla patologia o reazione
avversa a farmaco?

Se non ci penso potrebbe accadere
che....

The prescription cascade



Rochon, P. A et al. BMJ 1997;315:1096-9

Display Settings: Abstract

Send to:

Archives of Internal Medicine FULL TEXT

See 1 citation found using an alternative search:

Arch Intern Med. 2005 Apr 11;165(7):808-13.

A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs.

Gill SS, Mamdani M, Naqie G, Streiner DL, Bronskill SE, Kopp A, Shulman KI, Lee PE, Rochon PA.

Institute for Clinical Evaluative Sciences, Toronto, Ontario. gills@pccchealth.org

Abstract

BACKGROUND: The prescribing cascade model involves the misinterpretation of an adverse reaction to 1 drug and the subsequent, potentially inappropriate prescription of a second drug. We present a new example of the prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs used to manage urinary incontinence.

METHODS: A population-based retrospective cohort study was carried out in Ontario, Canada. Participants included 44,884 older adults with dementia (20,491 were dispensed a cholinesterase inhibitor and 24,393 were not), enrolled between June 1, 1999, and March 31, 2002. Subjects were observed until they received an anticholinergic drug, stopped the cholinesterase inhibitor treatment, died, or the study period ended (March 31, 2003). The main outcome measure was receipt of an anticholinergic drug to manage urinary incontinence.

RESULTS: After adjusting for potential confounding factors, we observed that older adults with dementia who were dispensed cholinesterase inhibitors had an increased risk of subsequently receiving an anticholinergic drug (4.5% vs 3.1%; P<.001; adjusted hazard ratio, 1.55; 95% confidence interval, 1.39-1.72), relative to those not receiving cholinesterase inhibitors. This finding was consistent in a series of subgroup analyses.

CONCLUSIONS: Use of cholinesterase inhibitors is associated with an increased risk of receiving an anticholinergic drug to manage urinary incontinence. The use of an anticholinergic drug in this setting may represent a clinically important prescribing cascade. Clinicians should consider the possible contributing role of cholinesterase inhibitors in new-onset or worsening urinary incontinence and the potential risk of coprescribing cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs to patients with dementia.

PMID: 15824303 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Publication Types, MeSH Terms, Substances

LinkOut - more resources

Save items

Add to Favorites

Related citations in PubMed

Syncopal and its consequences in patients with dementia receiving cholin [Arch Intern Med. 2009]

Concurrent use of anticholinergic drugs and cholinesterase inhibitors: reg [Drugs Aging. 2008]

Use of anticholinergic medications by older adults with dementia. [J Am Geriatr Soc. 2002]

Review Dementia and lower urinary dysfunction: with a reference to anticholinergi [Int J Urol. 2008]

Review Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease der [Cochrane Database Syst Rev. 2006]

See reviews...

See all...

Cited by 5 PubMed Central articles

Potentially inappropriate medication use in older adults with mil [J Gerontol A Biol Sci Med Sci....]

Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in [Arch Intern Med. 2009]

“Una cascata di prescrizioni coinvolgente i farmaci per l’Alzheimer (inibitori delle colinesterasi) e farmaci anticolinergici”

Gill SS et al. Arch Intern Med 2005; 165:808-13

“I pazienti anziani con demenza, cui sono stati prescritti inibitori delle colinesterasi per trattare questa malattia, hanno presentato un aumentato rischio di ricevere anche un farmaco anticolinergico per trattare l’incontinenza urinaria”.

Display Settings: Abstract

Send to:



See 1 citation found by title matching your search:

Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2005 Jan;14(1):31-40.

Generating signals of drug-adverse effects from prescription databases and application to the risk of arrhythmia associated with antibacterials.

Corrao G, Botteri E, Bagnardi V, Zambon A, Carobbio A, Falcone C, Leoni O.

Department of Statistics, Unit of Biostatistics, University of Milan-Bicocca, Milan, Italy. giovanni.corrao@unimib.it

Abstract

BACKGROUND: Although it is well known that a variety of antibacterials may incidentally cause malignant arrhythmia, the list of drugs causing arrhythmia and the impact of these adverse effects are still uncertain. We investigated on this topic by using a large prescription database with different observational designs.

METHODS: Prescription data on all incident users of several antibacterial and antiarrhythmic drugs over the period July 1997 through December 1999 were retrieved from the Drug Prescription Database (DPD) of the Italian Province of Varese. The association between the use of antibacterial and antiarrhythmic drugs was investigated by applying prescription sequence symmetry, cohort and nested case-control designs.

RESULTS: Lower proarrhythmic effects were on an average obtained from prescription sequence symmetry approach with respect to both cohort and nested case-control. Evidence of association between exposure to drugs (erythromycin and ciprofloxacin) and the risk of arrhythmia was consistently found by the three approaches. No other signals were generated from the prescription sequence symmetry analysis. Two drugs (clarithromycin and levofloxacin) showed patterns compatible with an arrhythmic effect according to both cohort and nested case-control designs.

CONCLUSIONS: Prescription databases are useful tools to explore drug safety through both conventional and emerging observational designs. In spite of its appealing features, prescription sequence symmetry design shows lower sensitivity with respect to conventional designs. Evidence about the association between the use of certain macrolides and fluoroquinolones and the onset of arrhythmia is confirmed by this study.

Copyright (c) 2004 John Wiley & Sons, Ltd.

PMID: 15390219 [PubMed - indexed for MEDLINE]

+ Publication Types, MeSH Terms, Substances

+ LinkOut - more resources

Save items

Add to Favorites

Related citations in PubMed

Effect of macrolide and fluoroquinolone antibacterials on the risk of ventr [Drug Saf.]

Profiles of hepatic and dysrhythmic cardiovascular events following u [Drug Saf.]

Empirical-Bayes adjustment improved conventional estimates in [J Clin Epidemiol.]

Review The association of erythromycin and infantile hypertrophic pyloric ster [Drug Saf.]

Review Postmarketing surveillance of quinolones, 1990 to 1992. [Drugs.]

See review

See

Related information

Related Citations

Compound (MeSH Keyword)

MedGen

Le segnalazioni possono fare emergere eventuali segnali di allarme e suggeriscono la necessità di ulteriori indagini per stabilire una possibile correlazione tra farmaco ed evento avverso.

Un segnale emerge quando:

1. si evidenzia un rischio precedentemente non noto
2. aumenta la frequenza o la gravità di un rischio noto
3. si identifica un nuovo gruppo a rischio

ATTENZIONE ALLE INTERAZIONI

Alcuni inibitori del metabolismo dei farmaci clinicamente importanti

Allopurinolo*

Amiodarone

Cimetidina

Alcuni macrolidi

Inibitori delle monoaminossidasi*

Alcuni fluorochinoloni

Alcuni antimicotici

Alcuni agenti per HIV

Metronidazolo

Alcuni inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs)

Alcune sulfonamidi

* *inibitori selettivi parziali di alcune vie metaboliche*

ATTENZIONE ALLE INTERAZIONI

Alcuni induttori del metabolismo ossidativo clinicamente importanti

Barbiturici

Carbamazepina

Oxcarbazepina

Fenitoina

Primidone

Rifampicina

Rifabutina

Iperico

Etanolo (CYP2E1)

Fumo di sigaretta (CYP1A2)

TABLE 2

Examples of interactions at the intestinal absorption level: selection of relevant substrates, inducers, and inhibitors of P-glycoprotein (ABCB1)

Group	Substance
Substrates	
Opioids	Loperamide, morphine
Antihypertensives	Aliskiren, carvedilol
Anticoagulants	Dabigatran
Cardiac glycosides	Digoxin
Immunosuppressants	Ciclosporin, tacrolimus, sirolimus
Protease inhibitors	Indinavir, saquinavir
Statins	Atorvastatin, lovastatin, simvastatin
Antineoplastic agents	Paclitaxel, anthracyclines, vinca alkaloids, et imatinib
Inducers	
Anticonvulsants	Carbamazepine (oxcarbazepine less so), phenobarbital, primidone
Tuberculostatics	Rifampicin
Antiretroviral	Efavirenz
St. John's wort extract	Hyperforin
Inhibitors	
Antimycotics	Itraconazole, ketoconazole
Calcium channel blockers	Diltiazem; felodipine; nicardipine; nifedipine; verapamil especially
Macrolide antibiotics	Erythromycin, clarithromycin, not azithromycin
HIV protease inhibitors	Indinavir; nelfinavir; ritonavir especially; saquinavir
Immunosuppressants	Ciclosporin
Antiarrhythmic drugs	Amiodarone, quinidine, propafenone

In addition to P-gp, the efflux transporters ABCB2 (MRP2) and ABCG2 (BCRP) are also responsible for the efflux transport of many medical drugs and can be subject to interactions with inhibitors.

The opposite also occurs: inhibition of uptake transporters leads to a reduction in bioavailability. An example is inhibition by repaglinide of the uptake of metformin via the organic cation transporter OCT1 (e14).

Interactions at the metabolic level

Inhibition of drug metabolism is a frequent cause of drug interactions. Most metabolic interactions are due to competition for the cytochrome P450 enzyme (CYP), which is expressed in the liver and catalyzes the

[Dtsch Arztebl Int. 2012 Aug;109\(33-34\):546-56. doi: 10.3238/arztebl.2012.0546. Epub 2012 Aug 20.](https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0546)

Drug interactions-principles, examples and clinical consequences.
Cascorbi I.

Source

Institute of Clinical and Experimental Pharmacology at the University Medical Center Schleswig-Holstein.

cause could be interactions with older macrolide antibiotics such as erythromycin and clarithromycin, which inhibit cytochrome P450 3A4, important in metabolization of phenprocoumon. Azithromycin shows almost no interactions with the cytochrome P450 system. The calcium channel blockers verapamil and



Dtsch Arztebl Int. 2012 Aug;109(33-34):546-56. doi: 10.3238/arztebl.2012.0546. Epub 2012 Aug 20.

Drug interactions-principles, examples and clinical consequences.
Cascorbi I.

MEDICINE

Source

Institute of Clinical and Experimental Pharmacology at the University Medical Center Schleswig-Holstein.

TABLE 3

Interactions at the cytochrome P450 enzyme level: selection of relevant substrates for which, when used in combination with inhibitors or inducers of the same enzyme, either increased effects and increased occurrence of unwanted effects, or reduced effects or loss of effect must be anticipated (modified from [24])

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4/5	
Clozapine Imipramine Mexiletine Naproxen Tacrine Theophylline	NSAIDs Celecoxib Diclofenac Ibuprofen Naproxen Piroxicam Antidiabetics Glipizide Tolbutamide Angiotensin receptor blockers Irbesartan Lorsartan Miscellaneous Cyclophosphamide Fluvastatin Phenytoin Sulfamethoxazole Torasemide Warfarin	Proton pump inhibitors Omeprazole Lansoprazole Miscellaneous Amitriptyline Clomipramine Clopidogrel* Cyclophosphamide* Diazepam Phenytoin	Beta-blockers Metoprolol Propafenon Timolol Antidepressants Amitriptyline Clomipramine Desipramine Duloxetine Imipramine Paroxetine Venlafaxine Antipsychotics Aripiprazole Haloperidol Risperidone Thioridazine Opioids Codeine* Dextromethorphan Tramadol* Miscellaneous Ondansetron Tamoxifen*	Macrolide antibiotics Clarithromycin Erythromycin Benzodiazepines Alprazolam Diazepam Midazolam Triazolam Calcium channel blockers Amlodipine Diltiazem Felodipine Nifedipine Nisoldipine Nitrendipine Verapamil Immunosuppressants Ciclosporin Tacrolimus Sirolimus HIV protease inhibitors Indinavir Ritonavir Saquinavir	Statins Atorvastatin Lovastatin Simvastatin Anticoagulants Apixaban Rivaroxaban Phenprocoumon Miscellaneous Aripiprazole Buspirone Quinidine Quinine Ethinylestradiol Imatinib Sildenafil Tamoxifen Vincristine

* Prodrug

Drug interactions-principles, examples and clinical consequences.
Cascorbi I.

Source

Institute of Clinical and Experimental Pharmacology at the University Medical Center Schleswig-Holstein.

TABLE 4

Interactions with the most important cytochrome P450 enzymes: inhibitors and inducers (modified from [25])

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4/5
Inhibitors				
Fluoroquinolones Ciprofloxacin ++ Ofloxacin Levofloxacin Miscellaneous Amiodarone Cimetidine + Fluvoxamine ++ Ticlopidine	Amiodarone + Fluconazole ++ Isoniazide	SSRIs Fluoxetine Fluvoxamine PPIs Lansoprazole + Omeprazole + Miscellaneous Ketoconazole Ticlopidine	SSRIs Duloxetine + Fluoxetine ++ Paroxetine ++ Miscellaneous Amiodarone Bupropion Cimetidine Quinidine ++ Chlorphenamine Clomipramine Ritonavir	HIV protease inhibitors Indinavir ++ Nelfinavir ++ Ritonavir ++ Macrolides Clarithromycin ++ Erythromycin + Azole antimycotics Fluconazole + Itraconazole + Ketoconazole ++ Voriconazole Miscellaneous Aprepitant +, Amiodarone Cimetidine + Diltiazem Naringin + (in citrus fruits) Verapamil +
Inducers				
Tobacco smoke Omeprazole	Rifampicin			Carbamazepine (oxcarbazepine less so) Efavirenz Hyperforin (in St. John's wort) Phenobarbital Phenytoin Rifampicin

++, strong inhibition; +, intermediate inhibition; no +, weak or undefined inhibition

SCOPO DELLA SEGNALAZIONE SPONTANEA:

GENERARE UN SEGNALE

PER RIUSCIRE A GENERARE DEI SEGNALI UN SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA DEVE GARANTIRE:

- Numero adeguato di segnalazioni
- Qualità delle segnalazioni

Il Flusso della segnalazione nel post-marketing



Gli interventi regolatori

Più frequenti:

Revisione del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e del Foglio Illustrativo (revisione Stampati) (restrizioni delle indicazioni terapeutiche e della posologia, aggiunta di nuove controindicazioni, aggiornamento della sezione inerente gli effetti indesiderati, ecc.)

Meno frequenti:

Restrizioni della prescrizione, oppure sospensione o ritiro dell'AIC

Nel 2010...

Mediator® (Benfluorex)

Il benfluorex, una storia ignobile

una saga durata 33 anni

Tra i 500 e i 2.000 cittadini francesi sono morti (e molti di più si sono ammalati) di valvulopatia cardiaca in seguito all'assunzione tra il 1976 e il 2009 di benfluorex, un farmaco anoressizzante travestito da adiuvante glicometabolico per soggetti diabetici. La storia di come ciò sia potuto accadere è ignobile, come tutte le storie che fanno prevalere sul diritto alla salute delle persone gli interessi economici di qualcuno, in questo caso quelli dei laboratori Servier, secondo gruppo farmaceutico francese.

Between 500 and 2000 French citizens, mostly women, have died of heart valve disease (and many more had been sick) after taking benfluorex between 1976 and 2009: this is an anorectic drug in disguise as adjuvant glycometabolic drug for diabetics. This story is shameful as all cases where particular economic interests prevail over the right to health of citizens, in this case those of Servier Laboratories, the second largest pharmaceutical group in France.

G GIUSTETTO¹, P D'INCAU², A CONFORTI³

Il benfluorex

Il benfluorex è un derivato della fenfluramina ossia la N-(benzoyloxy-2-ethyl) norfenfluramine¹, un anoressizzante anfetaminico. Nonostante il nome stesso contenga il suffisso -orex (segmento chiave che per l'OMS definisce gli agenti anoressizzanti), è stato immesso in commercio con l'indicazione per il trattamento delle «iperlipidemie che non rispondono al trattamento dietetico» e come «coadiuvante nell'obesità associata ad alterazioni del metabolismo glico-

Benfluorex è un antidiabetico o un'amfetamina?

Dal 1995 il benfluorex, per via della sua potenziale pericolosità era ufficiosamente sotto inchiesta da parte dell'Agenzia francese di sicurezza sanitaria sui farmaci (Afssaps). L'inchiesta diventerà ufficiale nel 1998. In realtà la richiesta di ritiro dal mercato del benfluorex da parte dell'agenzia avrebbe potuto essere avanzata fin dal 1985 ma questo punto arriverà all'ordine del giorno del Comitato Nazionale di Farmacovigilanza francese (CNPV) solo nel 2006¹⁴.

Nel 1999 la Servier, sulla base di uno studio del diabetologo di Pisa, il prof. Del Prato, richiede di estendere l'indicazione di benfluorex non più come adiuvante ma come antidia-

Nel 2010....

Theelin® (Sitaxentan)

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL
FARMACO (AIFA)

Dicembre 2010

Comunicazione diretta agli operatori sanitari sull'associazione tra impiego di Thelin (Sitaxentan sodium) e grave danno epatico

Egregio Dottore, Gentile Dottoressa,

Pfizer desidera informarLa della decisione di ritirare volontariamente dal mercato a livello mondiale il medicinale Thelin (sitaxentan) a causa di casi imprevedibili di grave danno epatico.

Thelin fa parte della classe degli Antagonisti del Recettore dell'Endotelina ed è indicato per il trattamento dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare, per aumentare la capacità di esercizio fisico.

In sintesi:

- Pfizer ha annunciato la sua decisione di ritirare volontariamente Thelin dal mercato a livello mondiale il 10 Dicembre 2010 a causa di segnalazioni di grave danno a livello epatico.
- I pazienti che assumono Thelin devono al più presto passare a trattamenti alternativi in accordo con le migliori pratiche cliniche locali. Sino ad allora, i pazienti dovranno essere avvisati di non sospendere il trattamento con Thelin e di consultare prima possibile il Medico prescrittore presso cui sono in cura. Durante questo periodo di transizione, Thelin rimarrà disponibile sul mercato.
- Thelin non deve essere prescritto a nuovi pazienti.
- Tutti gli studi clinici con Thelin sono in corso di sospensione.

Ulteriori informazioni sul problema di sicurezza di impiego

Pfizer ha completato una revisione dei casi fatali associati a grave danno epatico, compresi un caso successivo alla commercializzazione avvenuto nel 2009 nel Regno Unito e due casi avvenuti uno in India e uno in Ucraina nel 2010, durante lo svolgimento di un trial clinico.

Non può essere escluso un pattern idiosincratico, di nuova identificazione, di danno epatico associato a Thelin; ; questo effetto non sembra correlato a specifici fattori di rischio, o identificabile col monitoraggio mensile e, almeno in alcuni casi, non si risolve con la sospensione di Thelin.

Sulla base delle informazioni disponibili ed in considerazione della disponibilità di trattamenti alternativi, Pfizer ha concluso che complessivamente i benefici clinici di Thelin non superino più i rischi nei pazienti affetti da Ipertensione Arteriosa Polmonare.

Nel 2010....

Tinset® (oxatomide)

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

Rischio di sovradosaggio nei bambini con Tinset (oxatomide): nuove informazioni di sicurezza

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

Prodotti Formenti S.r.l., in accordo con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desidera informarLa in merito alla decisione di revocare l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio di "Tinset prima infanzia 0,25% gocce orali sospensione" (A.I.C. n. 025293059) e di inserire la controindicazione all'uso nei bambini di età inferiore ad 1 anno per "Tinset 2,5% gocce orali sospensione" (A.I.C. n. 025293034).

In assenza di un significativo beneficio terapeutico del dosaggio 0,25% nella fascia di popolazione approvata (prima infanzia), in relazione alla sicurezza d'uso di oxatomide nei bambini e delle azioni concordate ed adottate nel corso del 2009 (rif. Nota informativa importante pubblicata sul sito AIFA il 2.2.09) per ridurre il rischio di esposizione a sovradosaggio, si è ritenuto necessario procedere alla revoca dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio di "Tinset prima infanzia 0,25% gocce orali sospensione" (A.I.C. n. 025293059), reputando che la permanenza in commercio di due confezioni con la stessa forma farmaceutica (gocce orali) ma a differenti concentrazioni (0.25% e 2.5%) espone ad un aumento del rischio di sovradosaggio per errore di somministrazione.

Contestualmente viene modificato il testo del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e del Foglio Illustrativo dell'unica formulazione orale liquida che rimane in commercio, Tinset 2,5% gocce orali sospensione (A.I.C. n. 025293034), per inserimento della controindicazione all'uso nei bambini di età inferiore ad 1 anno.

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 <small>Nome - Cognome</small>	2. DATA DI NASCITA O ETÀ	3. SESSO M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	4. DATA IN SOGGENGA 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"/> 1° trimestre <input type="checkbox"/> 2° trimestre <input type="checkbox"/> 3° trimestre	<input type="checkbox"/> sconosciuta	1.e. ALLATTAMENTO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO

8. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI (**Se il segnalatore è un medico*)

7. INDICARE SE LA REAZIONE OSSERVATA DERIVA DA: <input type="checkbox"/> INTERAZIONE <input type="checkbox"/> ERRORE TERAPEUTICO <input type="checkbox"/> ABUSO <input type="checkbox"/> MISUSO <input type="checkbox"/> OFF LABEL <input type="checkbox"/> OVERDOSE <input type="checkbox"/> ESPOSIZIONE PROFESSIONALE	8. GRAVITA' DELLA REAZIONE: GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE <input type="checkbox"/> NON GRAVE
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

9. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR (riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti):

11. AZIONI INTRAPRESE (specificare):

In caso di sospensione compilare i campi da 17 a 20

10. ESITO DATA:

RISOLUZIONE COMPLETA ADR
 RISOLUZIONE CON POSTUMI
 MIGLIORAMENTO
 REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA
 DECESSO

dovuto alla reazione avversa
 il farmaco può avere contribuito
 non dovuto al farmaco
 causa sconosciuta

NON DISPONIBILE

INFORMAZIONI SUI FARMACI

12. FARMACO (O SOGGETTO) (indicare il nome della specialità medicinale o del generico). Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici

A) <input type="text"/>	13. LOTTO <input type="text"/>	14. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare) <input type="text"/>
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE <input type="text"/>	16. DURATA DELL'USO: DAL <input type="text"/> AL <input type="text"/>	
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
19. IL FARMACO E' STATO RITRORSO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	20. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
B) <input type="text"/>	13. LOTTO <input type="text"/>	14. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare) <input type="text"/>
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE <input type="text"/>	16. DURATA DELL'USO: DAL <input type="text"/> AL <input type="text"/>	
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
19. IL FARMACO E' STATO RITRORSO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	20. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
C) <input type="text"/>	13. LOTTO <input type="text"/>	14. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare) <input type="text"/>
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE <input type="text"/>	16. DURATA DELL'USO: DAL <input type="text"/> AL <input type="text"/>	
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
19. IL FARMACO E' STATO RITRORSO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	20. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	

21. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO (le lettere fanno riferimento ai farmaci indicati precedentemente):

A:

B:

C:

22. FARMACO/I CONCOMITANTE/I (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 È STATO SOSPESO? SI NO **28. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?** SI NO

29. IL FARMACO È STATO RIPRESO? SI NO **30. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?** SI NO

B) **23. LOTTO** **24. DOSAGGIO/FREQUENZA** (specificare)

25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE **26. DURATA DELL'USO:** DAL AL

27. IL FARMACO È STATO SOSPESO? SI NO **28. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?** SI NO

29. IL FARMACO È STATO RIPRESO? SI NO **30. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?** SI 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 OFFICINALI, 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

INFORMAZIONI SULLA SEGNALEZIONE E SUL SEGNALETORE

36. INDICARE SE LA REAZIONE È STATA OSSERVATA NELL'AMBITO DI: Progetto di Farmacovigilanza Attiva Registro Farmaci

Studio Osservazionale, specificare: titolo studio tipologia numero

38. QUALIFICA DEL SEGNALETORE MEDICO OSPEDALIERO MEDICO MEDICINA GENERALE PEDIATRA LIBERA SCELTA SPECIALISTA MEDICO DISTRETTO FARMACISTA INFERMIERE CAV ALTRO (specificare):

37. DATI DEL SEGNALETORE (i dati del segnalatore sono trattati in modo confidenziale)

NOME E COGNOME:

INDIRIZZO:

TELEFAX: E-MAIL:

Decreto 30 aprile 2015

E' stato pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 143 del 23 giugno 2015 il decreto Ministeriale del 30 aprile 2015 che recepisce le direttive europee sulla farmacovigilanza (Direttive 2010/84/EU e 2012/26/UE). Il decreto introduce importanti modifiche sul sistema nazionale di farmacovigilanza per la raccolta e valutazione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse da medicinali.

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 30 aprile 2015.

Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'articolo 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228 (Legge di stabilità 2013).

IL MINISTRO DELLA SALUTE

DI CONCERTO CON

IL SOTTOSEGRETARIO DI STATO
ALLA PRESIDENZA
DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
CON DELEGA ALLE POLITICHE EUROPEE

IL MINISTRO DEGLI AFFARI ESTERI
E DELLA COOPERAZIONE INTERNAZIONALE

IL MINISTRO
DELLO SVILUPPO ECONOMICO

E

IL MINISTRO
DELL'ECONOMIA E DELLE FINANZE

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, e successive modificazioni, recante "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE";

Vista la direttiva 2010/84/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2010, che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano;

Vista la direttiva 2012/26/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 25 ottobre 2012, che modifica la direttiva 2001/83/CE per quanto riguarda la farmacovigilanza;

Vista la legge 24 dicembre 2012, n. 228, recante "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge di Stabilità 2013)" e, in particolare, l'art. 1, comma 344;

Vista la legge 27 dicembre 1997, n. 449 recante Misure per la stabilizzazione della finanza pubblica" e, in particolare, l'art. 36, comma 14;

Vista la legge 27 dicembre 2006, n. 296 recante "Disposizioni per la formulazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge finanziaria 2007)" e, in particolare, l'art. 1, comma 819;

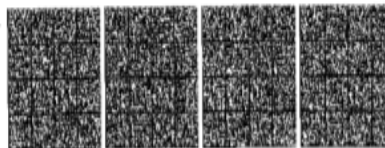
Acquisito il parere della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, nella seduta del 25 marzo 2015;

Decreta:

Art. 1.

Ambito di applicazione e definizioni

1. Il presente decreto disciplina, in attuazione della direttiva 2010/84 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010, e della direttiva 2012/26/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 25 ottobre 2012 le procedure operative e le soluzioni tecniche per una efficace azione di farmacovigilanza.



Decreto 30 aprile 2015

- **maggiore impegno e coinvolgimento** di tutte le strutture e figure professionali quali l'AIFA, le Regioni, le ASL, gli Ospedali, gli IRCCS, le aziende farmaceutiche, gli operatori sanitari e i pazienti/cittadini.
- **agli operatori sanitari e ai pazienti/cittadini** è richiesto di segnalare **qualsiasi tipo di sospetta reazione avversa** (grave, non grave, nota, non nota), sia derivante dall'uso di un medicinale conformemente all'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), sia dall'uso al di fuori delle normali condizioni di autorizzazione, incluso l'uso improprio e l'abuso del medicinale, ma anche dagli **errori terapeutici e dall'esposizione professionale**. L'ampliamento della definizione di reazione avversa fa sì che nuove problematiche siano analizzate e che vengano sviluppate delle iniziative di minimizzazione dei rischi ad esse connessi, nello spirito di proattività della nuova legislazione comunitaria in materia di farmacovigilanza.

Decreto 30 aprile 2015

- trasmettere la scheda **entro 2 giorni**, ridotti a **36 ore nel caso di farmaci di origine biologica (vaccini inclusi)**, al responsabile della farmacovigilanza della struttura sanitaria di competenza (ASL, Azienda Ospedaliera, IRCCS),
- **entro 7 giorni dal ricevimento della scheda il RFV**, deve inserirla nella RNF previa verifica della completezza e della congruità dei dati

Decreto 30 aprile 2015

- pazienti/cittadini sono fortemente incoraggiati a segnalare le sospette reazioni avverse da medicinali ed è incentivata la loro attiva partecipazione.
- collaborazione dei Centri regionali di farmacovigilanza (CRFV) con l'AlFA, soprattutto per l'attività di identificazione di nuovi segnali di sicurezza e per lo sviluppo di azioni mirate al monitoraggio della sicurezza dei medicinali

Decreto 30 aprile 2015

- **minimizzazione dei rischi:** possibilità per l'AIFA di imporre alle aziende titolari dell'autorizzazione di medicinali delle condizioni vincolanti che assicurino l'uso sicuro del medicinale. Tali misure consistono essenzialmente nella conduzione di studi clinici di efficacia e sicurezza nel periodo post-autorizzazione, nonché nella conduzione di verifiche del rispetto degli obblighi di segnalazione delle reazioni avverse da parte delle autorità regolatorie.

Decreto 30 aprile 2015

- **la persona qualificata responsabile** della farmacovigilanza, di cui le aziende titolari di autorizzazione di medicinali devono disporre a titolo stabile e continuativo, deve ora **dimostrare il possesso di documentata esperienza nel campo della farmacovigilanza e provvedere a registrare se stesso o la persona di contatto alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza.**
- **trasparenza:** tutte le informazioni importanti inerenti la sicurezza dei medicinali devono essere rese tempestivamente accessibili al pubblico.

Decreto 30 aprile 2015

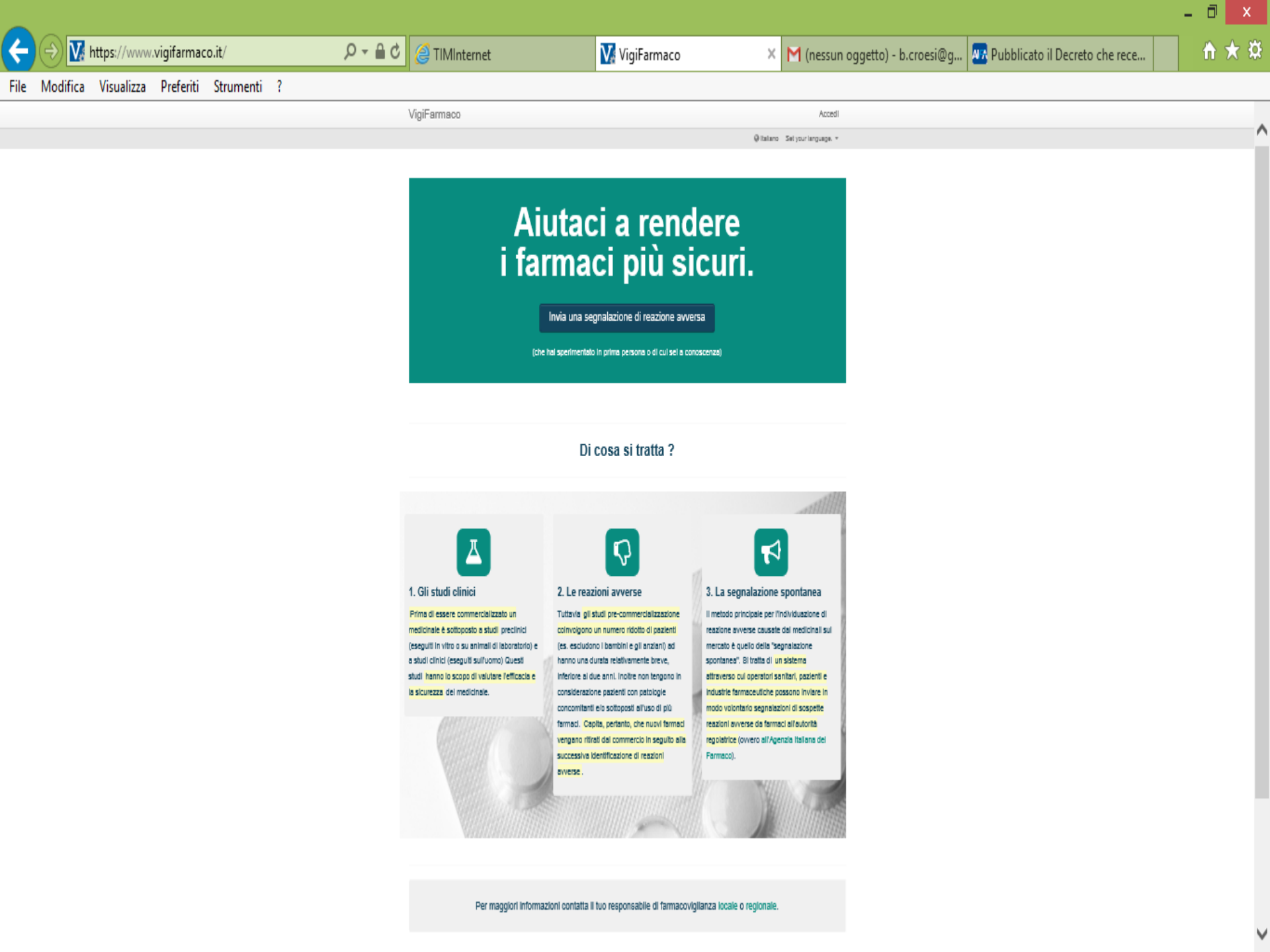
- adeguato ed efficace **sistema di qualità** per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza sia a livello delle autorità competenti che dei titolari di autorizzazione all'immissione in commercio.
- tutti i sistemi di qualità delle agenzie europee responsabili per la farmacovigilanza devono essere sottoposti ad **audit periodici** e i risultati riferiti ogni due anni alla Commissione Europea.

Vigifarmaco.it

L'AIFA, in collaborazione con il Centro regionale di farmacovigilanza del Veneto, ha promosso un progetto pilota per la gestione on line delle segnalazioni di adr

.

In Veneto la segnalazione via web è partita da febbraio 2014 (www.vigifarmaco.it) e in meno di un anno le segnalazioni inviate online hanno superato il 20% del totale.



Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)

Di cosa si tratta ?



1. Gli studi clinici

Prima di essere commercializzato un medicinale è sottoposto a studi preclinici (eseguiti in vitro o su animali di laboratorio) e a studi clinici (eseguiti sull'uomo). Questi studi hanno lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza del medicinale.



2. Le reazioni avverse

Tuttavia, gli studi pre-commercializzazione coinvolgono un numero ridotto di pazienti (es. escludono i bambini e gli anziani) ed hanno una durata relativamente breve, inferiore ai due anni. Inoltre non tengono in considerazione pazienti con patologie concomitanti e/o sottoposti all'uso di più farmaci. Capita, pertanto, che nuovi farmaci vengano ritirati dal commercio in seguito alla successiva identificazione di reazioni avverse.



3. La segnalazione spontanea

Il metodo principale per l'individuazione di reazioni avverse causate dai medicinali sul mercato è quello della "segnalazione spontanea". Si tratta di un sistema attraverso cui operatori sanitari, pazienti e industrie farmaceutiche possono inviare in modo volontario segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci all'autorità regolatrice (ovvero all'Agenzia Italiana del Farmaco).

Per maggiori informazioni contatta il tuo responsabile di farmacovigilanza locale o regionale.

Quale modulo desideri ?



Sono un operatore sanitario

Sono un operatore sanitario (medico ospedaliero, medico specialista, medico di medicina generale, farmacista, infermiere, etc.) e voglio segnalare i disturbi che io o i miei pazienti abbiamo avuto in seguito all'assunzione di medicinali.

Prosegui



Sono un cittadino

Sono un cittadino e voglio segnalare i disturbi che io, i miei familiari o i miei conoscenti abbiamo avuto in seguito all'assunzione di medicinali.

Prosegui

Lo sapevi che...

Puoi registrarti all'applicazione come operatore sanitario o come cittadino. Entrando in VigiFarmaco con le tue credenziali le segnalazioni saranno già precompilate con i tuoi dati ed eviterai di dover indicare il tuo ruolo (cittadino o operatore sanitario) in questa pagina.

Segnalazione online di sospetta reazione avversa da farmaci

Paziente	Reazione avversa	Farmaci	Dettagli aggiuntivi	Anteprima
----------	------------------	---------	---------------------	-----------

* Di seguito sono richiesti i dati anagrafici del paziente, con le iniziali al posto del nome per garantire l'anonimato. Si consiglia la compilazione completa dei campi, ma è comunque obbligatoria la compilazione di almeno uno dei dati tra "iniziali", "età" o "sesso".

Iniziali

Le iniziali vanno indicate nell'ordine "nome e cognome"

Data di nascita / /

Età

Sesso Maschio Femmina

Altezza e peso

Origine etnica

Condizioni predisponenti e/o concomitanti alla reazione avversa

Nuova

Guida alla compilazione

I campi contrassegnati con l'asterisco (*) sono obbligatori.

I dati anagrafici del paziente consentono un'identificazione parziale del caso e aiutano ad evitare l'invio di segnalazioni "duplicate" (ovvero già presenti nel sistema).

Nel rispetto della privacy non vanno indicati per esteso il nome e il cognome del paziente, ma solo le loro iniziali.

La data di nascita è particolarmente importante in caso di segnalazioni di reazioni avverse da vaccino: infatti le vaccinazioni dell'età evolutiva vengono somministrate, di norma, ad età prestabilite.

Le informazioni su sesso, peso, altezza possono essere utili per compiere degli approfondimenti e analisi specifiche.

Le informazioni sullo stato di gravidanza/allattamento consentono di acquisire dettagli importanti ai fini di individuare le potenziali conseguenze sul feto/neonato.

Segnalazione online di sospetta reazione avversa da farmaci

Paziente **Reazione avversa** Farmaci Dettagli aggiuntivi Anteprima

Date di insorgenza: / /
Ora di insorgenza: :
L'ora di insorgenza va indicata solo per i vaccini

Descrizione

La descrizione può contenere fino a 255 caratteri

Gravità

Grave Non grave

Criterio di gravità

Esito

Data esito: / /

Causa del decesso

Azioni intraprese

Esami di laboratorio e/o strumentali rilevanti per la reazione avversa

Guida alla compilazione

I campi contrassegnati con l'asterisco (*) sono obbligatori.

Per reazione avversa si intende un qualsiasi "effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale".

Questo significa che vanno segnalate anche le reazioni avverse derivanti da errore terapeutico, abuso, misuse, uso off label, sovradosaggio ed esposizione professionale.

La descrizione della reazione avversa e dell'eventuale diagnosi devono avvenire nel modo più chiaro possibile.

Farmaco n° 1

Ruolo Sospetto Concomitante

Nome
Non trovi il nome giusto? Usa il pulsante a fianco per inserire il termine che hai in mente senza essere vincolato a scaglierlo da un elenco predefinito.

Codice lotto
Il codice lotto va indicato solo per i vaccini e i farmaci biologici

Scadenza lotto / /
La scadenza del lotto va indicata solo per i vaccini e i farmaci biologici

Dose
La cifra decimale vanno separate da un punto

Frequenza

Zona somministrazione
La zona somministrazione va indicata solo per i vaccini

Occorrenza del ciclo di vaccinazione
L'occorrenza nel ciclo di vaccinazione (prima dose, seconda dose, etc) va indicata solo per i vaccini (al posto della frequenza)

Indicazione terapeutica
Non trovi il nome giusto? Usa il pulsante a fianco per inserire il termine che hai in mente senza essere vincolato a scaglierlo da un elenco predefinito.

Forma farmaceutica

Via di somministrazione

Data inizio / /

Data fine / /

Durata d'uso

Ora inizio :
L'ora di inizio va indicata solo per i vaccini

Guida alla compilazione

I campi contrassegnati con l'asterisco (*) sono obbligatori.

Innanzitutto è importante stabilire il ruolo che il trattamento farmacologico ha avuto nel determinare la reazione avversa.

I trattamenti farmacologici sospetti sono quelli in cui il segnalatore crede di sia una correlazione tra farmaco e reazione; i restanti vengono invece definiti omeoimmitanti.

Nei caso di un farmaco sospetto è importante riportare il nome commerciale del farmaco per consentire eventuali accertamenti legati alla produzione dello stesso (e permettere alle aziende farmaceutiche di assolvere i numerosi obblighi previsti dalla legge). Se si tratta di un medicinale equivalente oltre al nome del principio attivo deve essere indicato il nome dell'azienda farmaceutica.

Opzionalmente è possibile indicare la modalità di somministrazione del farmaco (dose, frequenza, via di somministrazione) e la durata della terapia (date di inizio e fine oppure durata del periodo).

L'indicazione terapeutica (cioè il motivo per cui il farmaco è stato assunto) è invece importante poiché da essa potrebbe emergere che il problema osservato è in realtà un aspetto della patologia trattata.

Infine è necessario descrivere anche l'eventuale miglioramento della reazione avversa dopo la sospensione del farmaco (e se disponibile anche l'esito della sua somministrazione).

I farmaci omeoimmitanti sono richiesti soprattutto in relazione alle possibili interazioni.

Nei caso di segnalazioni di reazioni avverse da vaccini è necessario riportare anche i vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione.

Segnalazione online di sospetta reazione avversa da farmaci

Paziente	Reazione avversa	Farmaci	Dettagli aggiuntivi	Anteprima
----------	------------------	---------	---------------------	-----------

Segnalatore

Ruolo

Nome

Cognome *

Telefono

Fax

Email *

Provincia della struttura sanitaria *

Struttura sanitaria con responsabile di Farmacovigilanza *

Struttura interna

Reparto

Indirizzo

Guida alla compilazione

I campi contrassegnati con l'asterisco (*) sono obbligatori.

Al segnalatore è richiesta l'indicazione dei propri dati personali e almeno un contatto telefonico soprattutto per la necessità di chiarimenti o follow-up (in ogni caso i suoi dati sono trattati nel rispetto della privacy). qualora il suo ruolo non rientri in quelli prestabiliti, è possibile scegliere la voce "Altro" e specificare nel campo fianco una nuova qualifica.

La reazione avversa può essere stata osservata nell'ambito della "segnalazione spontanea", oppure nell'ambito di un progetto di Farmacovigilanza Attiva, di un Registro di Monitoraggio o di uno studio osservazionale. In quest'ultimo caso, è opportuno fornire riferimenti dettagliati sullo studio (titolo studio, tipologie, numero).

Classificazione

Tipo segnalazione

Tipo studio

Nome studio

Numero registrazione

Informazioni Aggiuntive

Commento segnalatore

VigiFarmaco

Accedi

Paziente	Reazione avversa	Farmaci	Dettagli aggiuntivi	Anteprima
----------	------------------	---------	---------------------	-----------

Paziente [Modifica](#)

Iniziali	Sesso	Età	Peso	Altezza	Origine etnica
AM	Maschio	19 anni (Data di nascita 05/01/1996)	-	173 cm	Caucasica (bianca)

Reazione avversa [Modifica](#)

Data di insorgenza
01/01/2015

Decorazione	Codifica in MedDRA della decorazione
kkk	-

Grave	Criterio di gravità	Esito	Data esito	Azioni intraprese
No	-	Non disponibile	-	kkkk

Farmaci [Modifica](#)

- A SPIRINA ⁴ CPR 0,60 scoperto
nessuna indicazione terapeutica

Dettagli aggiuntivi [Modifica](#)

Segnalatore

Nome	Ruolo	Reparto
JJJ	-	-
Struttura sanitaria	Comune	Contatti
A. O. Ss Antonio, Biagio E C. Amigo	Alessandria (AL)	Email: dd@jgh.mib

Classificazione

Tipo segnalazione	Tipo studio	Nome studio	Numero registrazione
Segnalazione spontanea	-	-	-



Brussels, 8.8.2016
SWD(2016) 284 final

COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT

Accompanying the document

Commission Report

**Pharmacovigilance related activities of Member States and
the European Medicines Agency concerning medicinal products for human use
(2012 – 2014)**

{COM(2016) 498 final}

- Side-effect reporting **has improved**, with reporting of suspected adverse reactions from the European Economic Area (EEA) increasing **from around 240,000 in 2012 to nearly 290,000 in 2014**.
- all Member States have **implemented measures** to allow and **encourage patients to report side effects as well as healthcare professionals**; this strengthened patient involvement is shown by an **increase of around 50%** in individual patient reports.
- Member States and the EMA are contributing collaboratively to the detection and validation of signals (information about new or changing safety issues potentially caused by a medicine); **nearly 200 such signals** were assessed by the PRAC during the period of the report. **About half of confirmed signals led to updates of the product information, and a further quarter to other regulatory measures.**

- The safety of medicines is increasingly being managed proactively through **risk management plans**. These identify known and potential risks of marketed medicines and the measures planned to manage them, as well as detailing binding commitments on how they will be monitored for safety and actions to be taken to provide evidence where it is lacking.
- The PRAC is now assessing around **600 risk management plans each year** for centrally authorised medicines, while over the period of the report some 20,000 risk management plans have been submitted to the Member States for nationally authorised medicines; and publication of public summaries of risk management plans has been trialled.

- There were 31 safety-related referrals to the PRAC during the period. The revised legislation has improved the efficiency of the referral procedure, with greater involvement of patients and other key stakeholders in the process, and improvement in the identification of key evidence for assessment, with outcomes communicated clearly and appropriately.
- A clearer focus on **medication errors** is expected to help reduce associated harms. **Side-effect reports related to medication errors increased from around 4,500 in 2012 to over 7,000 in 2014, in part because of increased awareness and a clearer legal basis.** Member States and the EMA have used various channels to communicate about the risks of medication errors, and in 2013 were involved with key stakeholders in a **major workshop** to develop an EU action plan to complement the various national activities already being carried out

Qualche considerazione...

...Oltre il farmaco

Andrew I. Geller AI, Shehab N, et al. Emergency department visits for adverse events related to dietary supplements. *N Engl J Med* 2015;373:1531-40.

Stati Uniti: sono riconducibili all'assunzione di supplementi nutrizionali n.23.005 accessi al Pronto Soccorso, una buona parte dei quale hanno richiesto un ricovero ospedaliero.

Centers for Disease Control and Prevention di Atlanta: 63 centri di emergenza-urgenza che nel decennio 2004-2013 avevano registrato 3.667 eventi avversi associati all'impiego di prodotti di erboristeria, integratori, vitamine e sali minerali (dall'analisi erano stati escluse a priori le bevande energetiche e le tisane).

In un caso su cinque (21%) bambini vittime di ingestione accidentale dei complementi o supplementi nutrizionali.

giovani adulti (età 20-34 anni): ha un ruolo rilevante l'assunzione di preparati erboristici o integratori assunti a scopo dimagrante (25,5%) o energizzante (10%)



SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI E A INTEGRATORI ALIMENTARI				
INFORMAZIONI SUL PAZIENTE				
1. INIZIALI	2. ETÀ'	3. SESSO	4. PESO CORPOREO	5. ORIGINE ETNICA
6. EVENTUALE STATO DI GRAVIDANZA <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SOSPESO ALLATTAMENTO <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO		7. DATA INSORGENZA REAZIONE		
8. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALI DIAGNOSI		11. LA REAZIONE È MIGLIORATA CON LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO		
		12. È STATA ESEGUITA TERAPIA SPECIFICA? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO QUALI? _____		
9. EVENTUALI ESAMI STRUMENTALI E/O DI LABORATORIO RILEVANTI:		13. GRAVITÀ DELLA REAZIONE		14. ESITO
		<input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE <input type="checkbox"/> INVALIDITÀ OLIVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> MORTE		<input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> REAZIONE PERMANENTE <input type="checkbox"/> MORTE
10. COMMENTI SULLA RELAZIONE TRA PRODOTTO E REAZIONE <input type="checkbox"/> CERTA <input type="checkbox"/> PROBABILE <input type="checkbox"/> POSSIBILE <input type="checkbox"/> DUBBIA <input type="checkbox"/> SCONGIUNTA				
INFORMAZIONI SUL PRODOTTO				
15. PRODOTTO SOSPETTO <i>(Indicare la denominazione e la composizione come descritte in etichetta)</i>				
15-a QUALIFICA DEL PRODOTTO <input type="checkbox"/> GALLINUSO <input type="checkbox"/> PRODOTTO ERBORISTICO <input type="checkbox"/> INTEGRATORE <input type="checkbox"/> ALIMENTO <input type="checkbox"/> ALTRO: _____		15-b PRODUTTORE		
16. DOSAGGIO / DIE	17. VIA DI SOMMINISTRAZIONE	18. DURATA DELL'USO DAL _____ AL _____	19. RIPRESA DELL'USO <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO RICOMPARSA DEI SINTOMI <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO	
20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL PRODOTTO È STATO ASSUNTO O PRESCRITTO				
21. FARMACO(S) CONCOMITANTE(S), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO				
22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI (specificare)				
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI E PREDISponentI				
INFORMAZIONI SUL SEGNALATORE				
24. QUALIFICA <input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> ALTRO <input type="checkbox"/> SPECIALISTA		25. DATI DEL SEGNALATORE NOME E COGNOME INDIRIZZO TEL. FAX E-MAIL		
26. DATA DI COMPIAZIONE		27. FIRMA		

Attenti al lupo!!

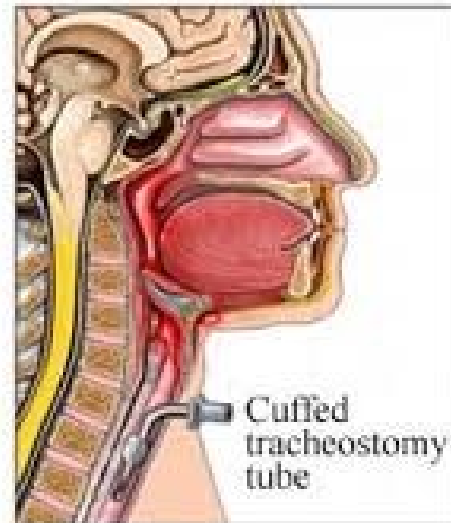


Quando il dispositivo medico ..non e' solo un
dispositivo medico...

Definizione di dispositivo medico (D.Lgs. 46/97)

Qualsiasi **strumento, apparecchio, impianto, sostanza o altro prodotto**, utilizzato da solo o in combinazione (compreso il software informatico impiegato per il corretto funzionamento) e destinato dal fabbricante ad essere impiegato nell'uomo a scopo di diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia; di diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap; di studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico; di intervento sul concepimento, **il quale prodotto non eserciti l'azione principale, nel o sul corpo umano, cui è destinato, con mezzi farmacologici o immunologici né mediante processo metabolico** ma la cui funzione possa essere **coadiuvata** da tali mezzi.

Mi viene in mente..



E allora giochiamo insieme



Indovina chi...

- E' un **dispositivo medico CE**
- **Aut. Min. del 07/10/2015**
- **COMPOSIZIONE**
SOSTANZE FUNZIONALI:
 - Miele*;
 - **Complesso molecolare di Resine, Polisaccaridi e Flavonoidi da Grindelia*, Piantaggine* ed Elicriso* (Poliresin®);**
Titolato in polisaccaridi (peso molecolare > 20.000 Dalton) ≥ 20%
- Contiene inoltre: Zucchero di Canna*; Acqua; Oli essenziali di: Limone, Arancio dolce, Mirto; Aroma naturale di Limone; Gomma arabica; Gomma xanthan.
- **Ingrediente da Agricoltura Biologica*

Indovina ancora..

- FARMACO CON AIC!
- frazione flavonoica purificata:
- diosmina mg 450
- flavonoidi espressi in esperidina mg 50

E ancora... spray orale registrato come DM

- soluzione per uso orale, che, grazie alla presenza del gel d'Aloe e dei polisaccaridi dell'Echinacea, crea sulla mucosa orofaringea un film ad effetto barriera, microbiologicamente controllato grazie all'Estratto di semi di Pompelmo, che da una parte protegge dall'aggressione di agenti esterni di varia origine e natura, dall'altra esplica un'azione antinfiammatoria e lenitiva, alleviando così i fastidi dovuti all'irritazione. Inoltre, grazie alla presenza di glicerina vegetale, contribuisce alla reidratazione della mucosa
- E' un prodotto certificato VEGAN OK.
- EDULCORATO CON GLICOSIDI STEVIOLICI (Estratto di foglie di Stevia rebaudiana).
- NON CONTIENE PROPELLENTI NON CONTIENE GLUTINE NON CONTIENE ALCOOL
- Componenti funzionali Aloe vera (*Aloe barbadensis*) foglie gel, Echinacea (*Echinacea angustifolia*) radice estratto glicerico, Pompelmo (*Citrus grandis*) semi estratto glicerico, Erisimo (*Sisymbrium officinalis*) sommità fiorite estratto idroglicerico, Acqua di arancio dolce (*Citrus aurantium dulcis*);
Eccipienti: Acqua depurata, Glicerina, Aromi naturali, Fruttosio, Glicosidi steviolici, Potassio sorbato, Sodio benzoato, Acido ascorbico e Acido citrico.

E ancora.. Spray nasale dm di classe I

Composizione: Altea radice mucillagini soluzione acquosa*; altea radice mucillagini estratto secco liofilizzato*; mirra resina estratto secco liofilizzato; aloe vera gel disidratato 200:1*; olio essenziale di eucalipto; olio essenziale di niaouly; olio essenziale di lavanda vera; glicerina vegetale; acido citrico (di origine naturale); gomma xanthan; oli vegetali; lauril glucoside; poligliceril-2- dipoliidrossistearato e dicaprilil carbonato (da olio di cocco, palma, ricino, glucosio); gliceril oleato (da olio di girasole, glicerina); conservanti: potassio sorbato, sodio benzoato, alcool benzilico. *Proveniente da agricoltura biologica.

Obblighi di legge su DM/IVD

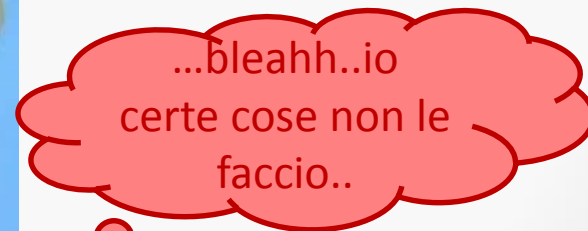
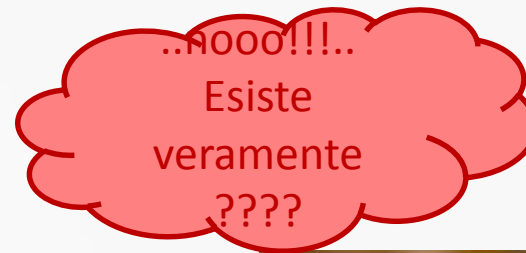
http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=26&area=dispositivi-medici&menu=vigilanza

Segnalazione incidente

CHE PESO HA LA FV NEL COMPLESSO DELLE ATTIVITA'
CHE RUOTANO ATTORNO AL FARMACO ED AL PAZIENTE
A CUI LO SI SOMMINISTRA?



??Farmacovigilanza...???

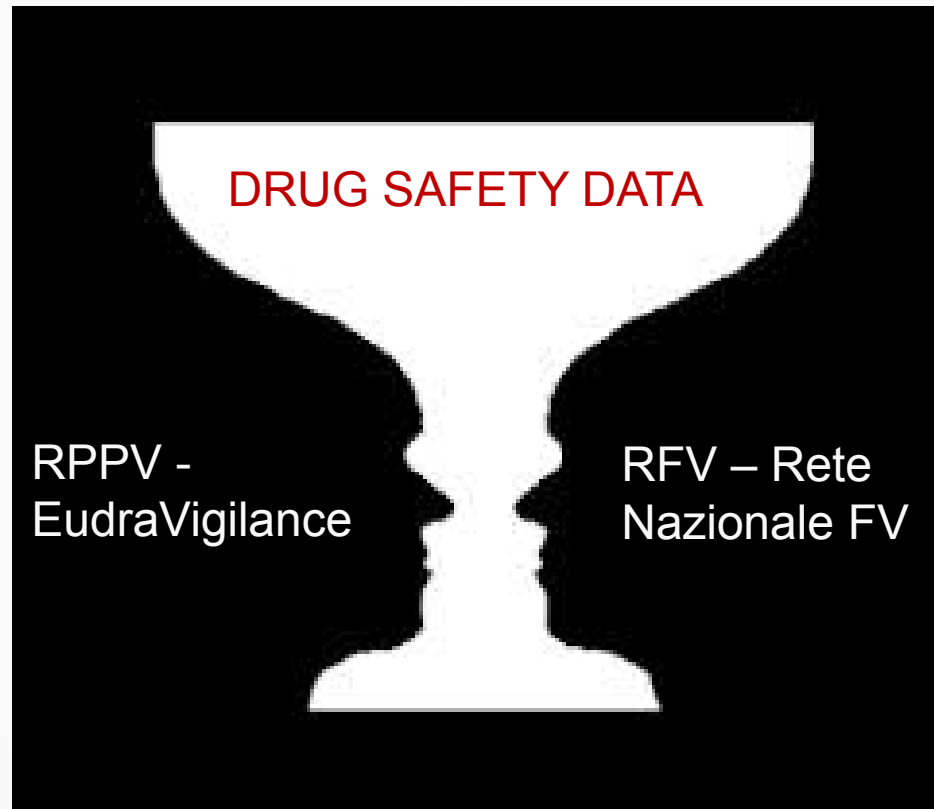


Il ruolo della FV



I due volti della FV

Studi clinici
interventistici
(RCT)



Studi clinici
non
interventistici
– post
marketing

COME VALUTARE LA SICUREZZA DI UN FARMACO

Per valutare la sicurezza di un farmaco è necessario mettere insieme tutte le informazioni raccolte da differenti fonti, quali:

Approccio descrittivo (numeratore senza denominatore)

- Case report
- Segnalazione spontanea (non sistematica ed organizzata)

Approccio analitico (numeratore con denominatore)

- Studi sperimentali: studi o trials clinici randomizzati (RCT)
- Studi osservazionali: studi di coorte, studi caso-controllo

Ulteriori metodologie (numeratore con denominatore)

- Record-Linkage
- Metanalisi

Tirando le somme ed il fiato.....



Sperimentazione clinica o clinical trial o studio di tipo interventistico

qualsiasi indagine effettuata su soggetti umani volta a

- scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o gli altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali in fase di sperimentazione e/o a
- individuare qualsiasi tipo di reazione avversa nei confronti di uno o più medicinali in fase di sperimentazione, e/o
- a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione al fine di accertarne l'innocuità e/o l'efficacia.

medicinali prescritti
conformemente all'aic

inclusione del paziente in una
determinata strategia terapeutica
non è decisa in anticipo dal
protocollo di sperimentazione,
ma rientra nella normale pratica
clinica

Studio non-iT

decisione di prescrivere il
medicinale è del tutto
indipendente da quella di
includere il paziente nello studio

Ai pazienti non deve essere
applicata nessuna procedura
supplementare di diagnosi o
monitoraggio e per quanto
riguarda l'analisi dei dati raccolti
sono utilizzati metodi
epidemiologici

Studio interventistico vs non interventistico

- Studi clinici interventistici (iCT)

- Direttiva 2001/20/CE

- Volume 10

- Studi non interventistici (osservazionali) (non-iT)

- Direttiva 2001/83/CE emendata dalla Direttiva 2010/84/EU

- Reg. 726/2004 emendato dal Reg. (EU) 1235/2010

- Good Pharmacovigilance Practice (GVP)

Safety surveillance



Documenti e Normativa di riferimento

1) Direttiva Europea 2001/20/CE 



2) Decreto legislativo n° 211 (24 giugno 2003) 

Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione di buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico

Riferimenti alla farmacovigilanza in SC:

art. 16 Notifica eventi avversi

art. 17 Notifica delle reazioni avverse gravi

art. 18 Indicazioni relative alle relazioni

*!! Non si applica agli studi osservazionali
(D.Lvo 219/2006 e decreto 30 aprile 2015)*

Documenti e Normativa di riferimento

3) Linea guida CT-3 (giugno 2011) della C.E. di attuazione della Direttiva 2001/20/CE



4) Linea guida ICH E2F (settembre 2010) Note for guidance on development safety update reports



5) Determinazione AIFA 20 settembre 2012 (Determinazione n.9/2012 – GU n. 228 del 29/9/2012)



Adozione delle linee guida CT-3 (giugno 2011) della C.E. di attuazione della Direttiva 2001/20/CE, delle linee guida ICH E2F (settembre 2011) e istituzione di una banca dati nazionale relativa al monitoraggio della sicurezza dei medicinali in sperimentazione clinica.

II

(Comunicazioni)

COMUNICAZIONI PROVENIENTI DALLE ISTITUZIONI, DAGLI ORGANI E
DAGLI ORGANISMI DELL'UNIONE EUROPEA

COMMISSIONE EUROPEA

Comunicazione della Commissione — Guida dettagliata sulla raccolta, sulla verifica e sulla presentazione delle relazioni sugli eventi avversi o reazioni avverse derivanti dalla sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano («CT-3»)



[Home](#)
[About ICH](#)
[Work Products](#)
[Meetings](#)
[Training](#)
[Newsroom](#)
[RSS](#)
[+](#)

Search Our Site

ICH Guidelines / Work Products /

The ICH topics are divided into four categories and ICH topic codes are assigned according to these categories.



Quality Guidelines

Harmonisation achievements in the Quality area include pivotal milestones such as the conduct of stability studies, defining relevant thresholds for impurities testing and a more flexible approach to pharmaceutical quality based on Good Manufacturing Practice (GMP) risk management.



Safety Guidelines

ICH has produced a comprehensive set of safety Guidelines to uncover potential risks like carcinogenicity, genotoxicity and reprotoxicity. A recent breakthrough has been a non-clinical testing strategy for assessing the QT interval prolongation liability: the single most important cause of drug withdrawals in recent years.



Efficacy Guidelines

The work carried out by ICH under the Efficacy heading is concerned with the design, conduct, safety and reporting of clinical trials. It also covers novel types of medicines derived from biotechnological processes and the use of pharmacogenetics/genomics techniques to produce better targeted medicines.



Multidisciplinary Guidelines

Those are the cross-cutting topics which do not fit uniquely into one of the Quality, Safety and Efficacy categories. It includes the ICH medical terminology (MedDRA), the Common Technical Document (CTD) and the development of Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information (ESTRI).

Key Fact

"In October 2010, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) processed its 160,000th eCTD submission."

Find the ICH Guidelines on the:

- [EMA website](#)
- [PMDA website](#)
- [FDA website](#)
- [Health Canada website](#)



Navigation menu with buttons: Home, About ICH, Work Products (highlighted), Meetings, Training, Newsroom, RSS, and a search box labeled 'Search Our Site'.

Efficacy Guidelines / [ICH Guidelines](#) / [Work Products](#) / [Home](#)

The work carried out by ICH under the Efficacy heading is concerned with the design, conduct, safety and reporting of clinical trials. It also covers novel types of medicines derived from biotechnological processes and the use of pharmacogenetics/ pharmacogenomics techniques to produce better targeted medicines.

[Zip file with all Efficacy Guidelines in Word format](#)

- [E1 Clinical Safety for Drugs used in Long-Term Treatment](#)
- [E2A - E2F Pharmacovigilance](#)
- [E3 Clinical Study Reports](#)
- [E4 Dose-Response Studies](#)
- [E5 Ethnic Factors](#)
- [E6 Good Clinical Practice](#)
- [E7 Clinical Trials in Geriatric Population](#)
- [E8 General Considerations for Clinical Trials](#)



About ICH

Work Products

Meetings

Training

Newsroom



Search Our Site

Efficacy Guidelines

[/ ICH Guidelines](#) / [Work Products](#) / [Home](#)

The work carried out by ICH under the Efficacy heading is concerned with the design, conduct, safety and reporting of clinical trials. It also covers novel types of medicines derived from biotechnological processes and the use of pharmacogenetics/ pharmacogenomics techniques to produce better targeted medicines.

[Zip file with all Efficacy Guidelines in Word format](#)

E1 Clinical Safety for Drugs used in Long-Term Treatment

E2A - E2F Pharmacovigilance

Code	Document Title	Previously coded
▶ E2A	Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting	
▶ E2B(R3)	Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports	
▶ E2B(R3) IWG	Implementation: Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports	
▶ E2C(R2)	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	E2C, E2CA
▶ E2C(R2) Q&As	Questions & Answers: Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	
▶ E2D	Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting	
▶ E2E	Pharmacovigilance Planning	
▶ E2F	Development Safety Update Report	

Documenti e Normativa di riferimento

- 6) Misure per l'attuazione della determinazione AIFA n.9/2012 relative al monitoraggio della sicurezza dei medicinali in sperimentazione clinica (Portale AIFA, 21 dicembre 2012)
Disposizioni transitorie sugli obblighi di notifica delle SUSAR e dei DSUR all'Eudravigilance, all'AIFA e ai Comitati Etici

Documenti e Normativa di riferimento

8) DM 17 dicembre 2004

Prescrizioni e condizioni di carattere generale relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria

Art.3-nei casi di multicentriche il promotore unico è responsabile per i compiti di farmacovigilanza. Deve segnalare al titolare AIC/sponsor gli eventi e reazioni di cui agli art.16 e 17 DLvo 211/2003

Art.4-le Aziende devono rendere disponibili al promotore unico i dati di farmacovigilanza per le comunicazioni del promotore al CE e per le decisioni di propria competenza

Documenti e Normativa di riferimento

9) EudraLex - Volume 10 Clinical trials guidelines

Volume 10 of the publications "The rules governing medicinal products in the European Union" contains guidance documents applying to clinical trials.

<http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/>

The screenshot displays the EudraLex website interface. At the top, the European Commission logo and the text 'PUBLIC HEALTH' are visible. Below this, a breadcrumb trail reads: 'European Commission > DG Health & Consumers > Public health > News and updates on pharmaceuticals > Eudralex > Vol 10: Clinical Trials'. A search bar and a 'Print version' link are also present. The main content area features a banner with the text 'News and updates on pharmaceuticals' and a navigation path: '> Go back to > News and updates on pharmaceuticals > Eudralex > Vol 10: Clinical Trials'. The primary heading is 'EudraLex - Volume 10 Clinical trials guidelines', followed by a descriptive paragraph: 'Volume 10 of the publications "The rules governing medicinal products in the European Union" contains guidance documents applying to clinical trials.' A 'Useful links' section includes 'EudraLex' and 'Community Register'. The bottom of the page shows a taskbar with an 'Internet' icon.

Documenti e Normativa di riferimento

10) Questions and Answers to the Annual Safety Report



Frequently asked questions regarding the Development Safety Update Report (DSUR) of the Clinical Trial Facilitation Group (CTFG)
22 December 2011

All topics

Go back to EU Pharmaceutical informations > Eudralex > Cd

EudraBook V1 - May 2015 / EudraLex V30 - January 2015



- ↪ EudraBook V1
- ↪ Eudralex V30

↪ EudraBook V1 - May 2015

Compendium of EU pharmaceutical law

To understand the EU legal framework for medicinal products it is important to know the applicable provisions of the legislation itself. This E-Book is intended to support readers in this regard by putting together the most recent versions of the key legal instruments on medicinal products for human use. It provides a useful overview for stakeholders, especially the pharmaceutical industry, regulatory authorities, legal practitioners, but also interested citizens, patients and healthcare professionals

e-newsletter 12 November 2015

European Organ Donation Day pays tribute t

Useful links

- EudraLex
- Community Register
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH
- Pharmaceutical Committee

Evento avverso

qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente o in un soggetto della sperimentazione clinica cui è stato somministrato un medicinale, e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento

Direttiva 2001/20/CE, art. 2 definizioni

Un evento avverso può pertanto essere un segno nocivo e non desiderato (compreso un risultato anomalo di esami di laboratorio), un sintomo o una malattia concomitanti all'impiego di un medicinale, ma non necessariamente collegati al medicinale

CT3, Sez 4 (23)

Reazione avversa

qualsiasi reazione dannosa e indesiderata a un medicinale in fase di sperimentazione, indipendentemente dalla dose somministrata,

D.Lvo 211/2003, art.2 (p)

compresi anche gli errori di medicazione e le utilizzazioni non previste nel protocollo compresa la cattiva utilizzazione o l'abuso del prodotto

La definizione suggerisce la ragionevole eventualità di un nesso causale tra l'evento e il medicinale sperimentale. Ciò significa che esistono fatti (prove) o argomenti che suggeriscono un nesso di causalità.

Reazione avversa inattesa

reazione avversa la cui natura o severità (severity-termini usati per indicare l'intensità dell'evento) o gravità non concorda con le informazioni applicabili sul medicinale:

- il dossier per lo sperimentatore per un medicinale in sperimentazione non autorizzato all'immissione in commercio;
- o il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) per un medicinale autorizzato e che viene utilizzato in conformità alle condizioni di tale autorizzazione.

D.Lvo 211/2003. art.2 (r)

CT3, Sez 7 (48)

Evento avverso o Reazione avversa seria

qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose,

- ha esito fatale,
- mette in pericolo di vita il soggetto,
- richiede un ricovero ospedaliero oppure prolunga il ricovero in corso,
- comporta un'invalidità o un'incapacità grave o prolungata,
- è un'anomalia congenita o un difetto alla nascita,

Direttiva 2001/20/CE art. 2 definizioni (q)

- Importante evento clinico

CT-3, Sezione 4

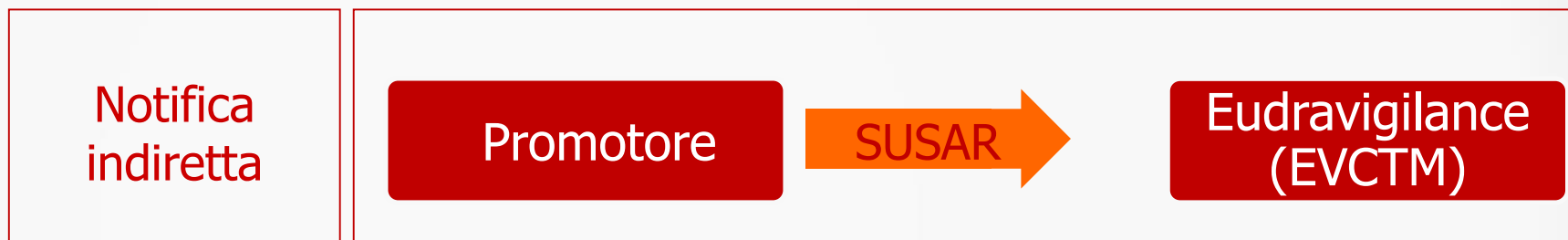
SUSAR

Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

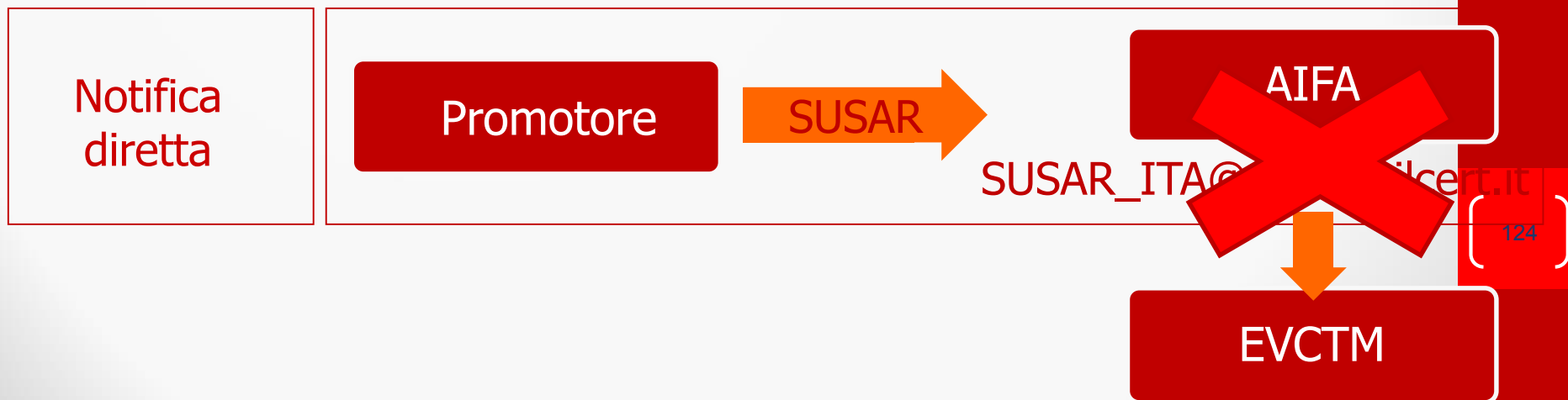
Ogni sospetta reazione avversa grave e inattesa (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction - SUSAR) correlata all'IMP (medicinale in studio o di confronto), che si verifica in uno studio clinico interventistico

Responsabilità del promotore

- Notifica all'autorità nazionale competente:



Fino al 31/01/2014 per promotori no profit non registrati a EV:



Responsabilità del promotore

- Notifica al Comitato Etico che ha espresso parere unico favorevole



Il promotore informa anche gli altri sperimentatori:

CT-3, Sezione 7 (108-109)

Gestione degli eventi avversi/reazioni avverse in sperimentazioni cliniche condotte in cieco

Nel caso di studio clinico in cieco, si raccomanda che il caso sia valutato per

- la gravità,
- se è atteso o inatteso
- e per il rapporto di causalità,

assumendo che la reazione sia stata causata dall'IMP in sperimentazione.

Se il caso risulta essere una SUSAR, il cieco deve essere aperto.

Responsabilità dell'autorità competente nazionale

L'articolo 17, paragrafo 3, lettera a), della direttiva 2001/20/CE stabilisce quanto segue:

«Ciascuno Stato membro provvede a che tutti i sospetti di reazioni avverse serie inattese di cui lo Stato è venuto a conoscenza vengano immediatamente inseriti in una banca dati europea alla quale, a norma dell'articolo 11, paragrafo 1, hanno accesso esclusivamente le autorità competenti degli Stati membri, l'Agenzia e la Commissione.»

La «banca dati europea» di cui all'articolo 17 della direttiva 2001/20/CE è la Eudravigilance Clinical Trials Module («EVCTM»)



In sintesi le responsabilità del promotore sono:

1. Registrazione degli eventi avversi
2. Registrazione delle SUSARs agli Stati Membri e Comitati Etici
3. Informare tutti gli stakeholders circa le più importanti modifiche nella valutazione beneficio/rischio e successivo piano di azione
4. Predisposizione e presentazione dei DSUR agli Stati Membri e CE

Come segnalare

Formato delle segnalazioni di SUSAR

E' necessario utilizzare il formato CIOMS, standard ampiamente accettato per la notifica con procedura d'urgenza di reazioni avverse

<http://www.cioms.ch/index.php/cioms-form-i>

CIOMS FORM I

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT													
I. PATIENT DETAILS		II. COUNTRY		III. DATE OF BIRTH			IV. AGE		V. SEX		VI. ADMINISTRATION		
Sex	Age	Country	Day	Month	Year	Years	Months	Days	Month	Year	Day	Month	Year
7 + 13. DESCRIBE REACTION(S) (including relevant medical history)											84. POWER AND APPROPRIATE TO ADMIT REACTION		
											<input type="checkbox"/> CONSTAT DRUG		
											<input type="checkbox"/> INVOLVED OR PROLONGED HOSPITALIZATION		
											<input type="checkbox"/> INVOLVED FROM THE ONSET OF SIGNIFICANT DEGREE OF SEVERITY		
											<input type="checkbox"/> LIFE THREATENING		
B. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION													
14. SUSPECT DRUG(S) include generic name										20. DID REACTION OCCUR WITH OTHER DRUG(S) CONCURRENTLY?			
										<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA			
15. ONLY DOSE(S)						16. ROUTE OF ADMINISTRATION						21. DID REACTION RESEMBLE ANY PREVIOUS REACTION(S)?	
												<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA	
17. INDICATION(S) FOR USE						18. THERAPEUTIC CATEGORY							
C. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY													
22. CONCOMITANT DRUG(S) AND ROUTE OF ADMINISTRATION include both used to treat reaction													
23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnosis, surgery, pregnancy within last month of period, etc.)													
IV. MANUFACTURER INFORMATION													
24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER													
24b. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER						24c. REPORT SOURCE							
						<input type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL							
24d. DATE OF THIS REPORT						24e. REPORT TYPE							
						<input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOWUP							

Informazioni da inserire nella segnalazione di SUSARs



Informazioni da inserire nella segnalazione di SUSARs

- almeno tutti i seguenti elementi:
 - numero EudraCT
 - il numero di studio dello sponsor
 - un soggetto identificabile codificato
 - un relatore identificabile
 - una SUSAR
 - un medicinale sperimentale sospetto (compreso il nome-codice della sostanza attiva)
 - un nesso causale

CIOMS FORM

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT

I. REACTION INFORMATION

1. PATIENT INITIALS (first, last)	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH			2a. AGE Years	3. SEX	4-6 REACTION ONSET			8-12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION
		Day	Month	Year			Day	Month	Year	
									<input type="checkbox"/> PATIENT DIED	
7 + 13 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant tests/lab data)									<input type="checkbox"/> INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION	
									<input type="checkbox"/> INVOLVED PERSISTENCE OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY	
									<input type="checkbox"/> LIFE THREATENING	

II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION

14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)		20 DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
15. DAILY DOSE(S)	16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION	21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
17. INDICATION(S) FOR USE		
18. THERAPY DATES (from/to)	19. THERAPY DURATION	

III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY

22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction)

[Redacted area for concomitant drug(s) and dates of administration]

23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnostics, allergics, pregnancy with last month of period, etc.)

[Redacted area for other relevant history]

IV. MANUFACTURER INFORMATION

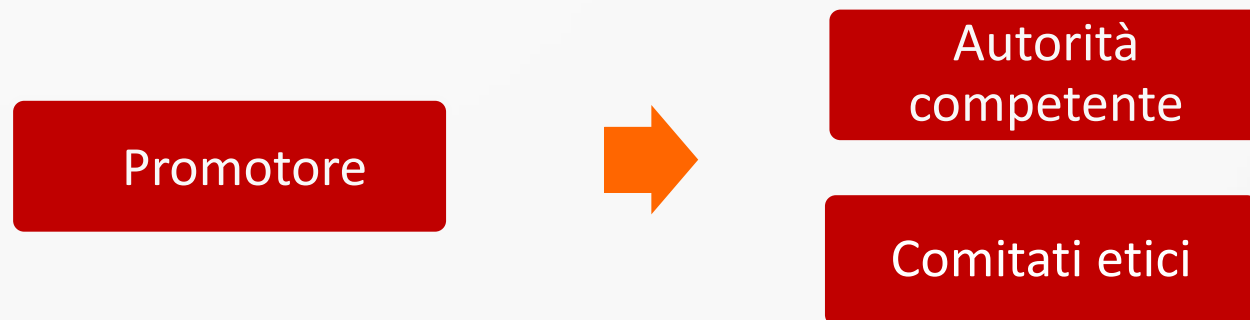
24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER [REDACTED]		
	24b. MFR CONTROL NO. [REDACTED]	
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER [REDACTED]	24d. REPORT SOURCE <input type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL	
DATE OF THIS REPORT [REDACTED]	25a. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOWUP	

Development Safety Update Reports (DSUR)

- Una volta all'anno
- per tutta la durata della sperimentazione clinica

lo sponsor fornisce agli Stati membri sul cui territorio essa si svolge e al comitato etico un elenco di tutti i sospetti di reazioni avverse serie inattese osservate nel corso dell'intero periodo ed una relazione sulla sicurezza delle persone sottoposte a sperimentazione clinica.

D.Lvo 211/2003, art 17 (6), CT-3 sez.8, ICH E2F



SPERIMENTAZIONE NO PROFIT E FV



Il D Lgs 211/2003



“Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all’applicazione della **Buona Pratica Clinica** nell’esecuzione della **Sperimentazione Clinica di medicinali per uso clinico**”

Il DM 17 Dicembre 2004 (decreto no profit)

“ Prescrizioni e condizioni di carattere generale relative all’esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali (con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell’assistenza sanitaria)”

Peculiarità delle sperimentazioni cliniche no profit

- Finalizzate non a interesse privato o a fine di lucro, ma per interesse pubblico
- Finalizzate non al medicinale in quanto tale o al suo sviluppo, ma alle strategie terapeutiche
- Individuando associazioni o usi sequenziali di farmaci
- Valutando farmaci più altri interventi (chirurgia, radioterapia etc.)

Promotore no profit

Il Promotore nelle sperimentazioni cliniche no profit può essere (ai sensi dell'Art. 1 del DM 17 dicembre 2004):

- ❑ struttura o ente o istituzione pubblica o ad essa equiparata o fondazione o ente morale, di ricerca e/o sanitaria o associazione/società scientifica o di ricerca non a fini di lucro o IRCCS
- ❑ persona dipendente da queste strutture e che svolga il ruolo di Promotore nell'ambito dei suoi compiti istituzionali (la medesima persona può contemporaneamente svolgere il ruolo di promotore e di sperimentatore ai sensi dell'Art. 6 del D Lgs 200/2007)

Compiti del promotore non commerciale

Per ogni studio clinico non commerciale occorre identificare (DM 17.12.2004, art.3) un Promotore ultimo responsabile dei:

- Compiti di farmacovigilanza
- Comunicazione inizio/termine/interruzione

Più strutture o persone delegate ai diversi compiti del Promotore



E' sempre necessario identificare un Promotore – Sperimentatore ultimo

Riferimenti normativi

- ✓ D.L.vo 24 giugno 2003 n. 211, articoli 8 e 9
- ✓ Linee guida della Commissione europea:
 1. *Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial* (March 2010)
 2. *Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use* (February 2006)
 3. *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in clinical trials* (March 2011)

Link di approfondimento

- <https://www.vigifarmaco.it/>
- <http://www.salute.gov.it/>
- <http://www.farmacovigilanza.eu/>
- <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>
- <http://www.sanita.regione.lombardia.it/>
- <http://www.fda.gov/>
- <http://www.hc-sc.gc.ca/>
- [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)

T

ogether

E

veryone

A

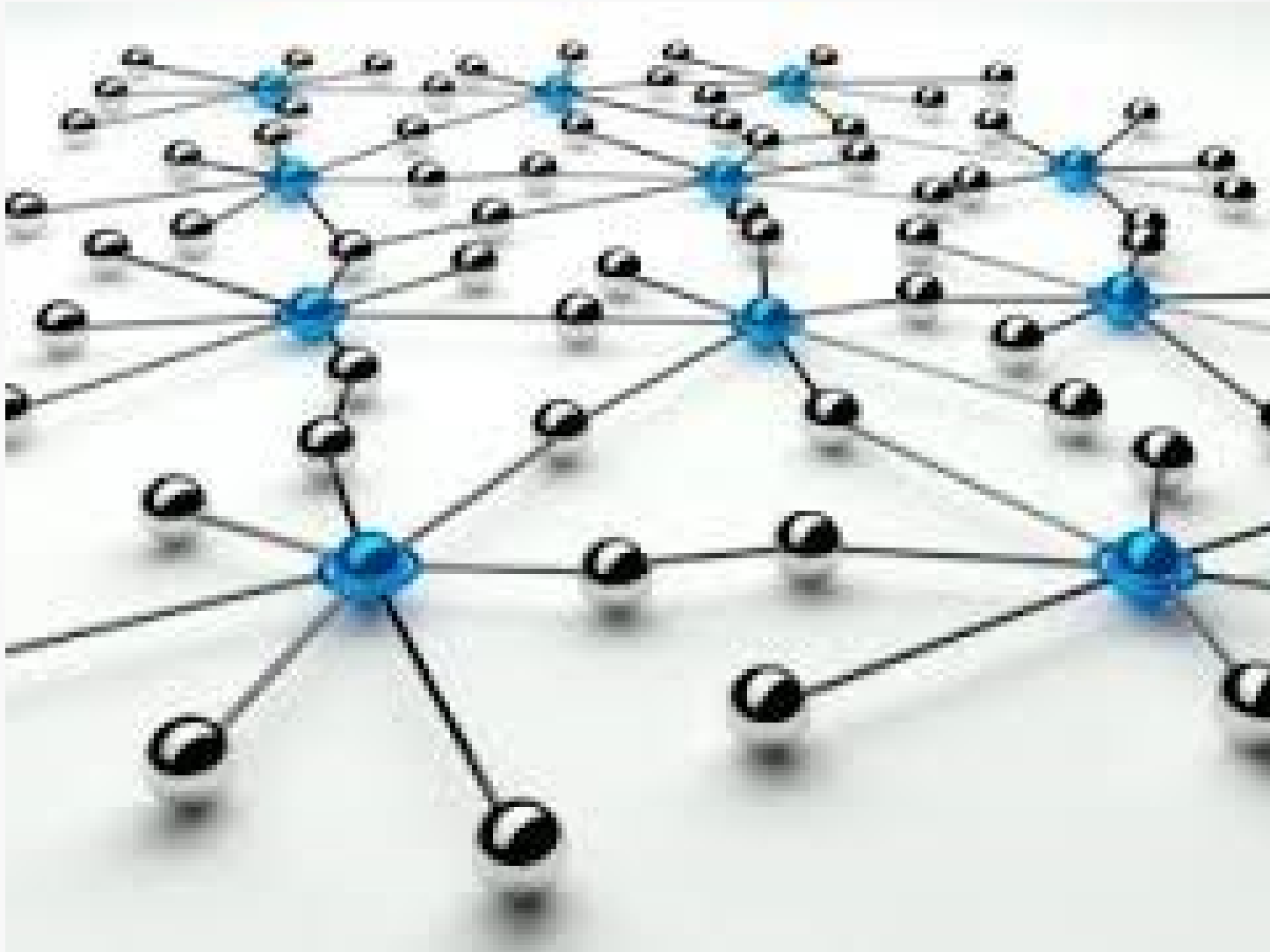
chieves

M

ore



Grazie per l'attenzione



Barbara Croesi
b.croesi@smatteo.pv.it