



Struttura: SOC Farmacia E-mail: dipfarm@aslvc.it	Tipo di documento: PROCEDURA OPERATIVA	Codice: PO 03-FARM 14
Redatta da: SOC Farmacia	Approvata da: Direttore SOC Farmacia	Revisione: 00
Titolo documento: Procedura per la Segnalazione di Reazioni Avverse a Farmaci e Vaccini (<i>Adverse Drug Reaction-ADR</i>)	Emesso il: Emesso il: 06/09/2019	Pagina 1 di 17
Firma per redazione: Jessica Pace 	Firma per approvazione: Silvia Bonetta 	Firma Gruppo di Verifica e Validazione: Margherita Bianchi 
Firma per validazione Direzione Generale Angelo Penna 		

PROCEDURA PER LA SEGNALAZIONE DI REAZIONE AVVERSA A FARMACI E VACCINI (ADVERSE DRUG REACTION - ADR)

INDICE:

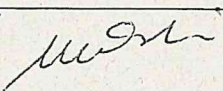
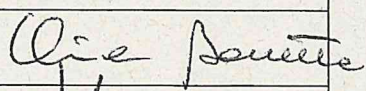
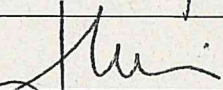
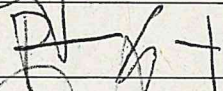
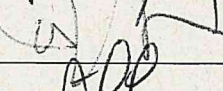
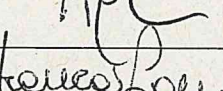
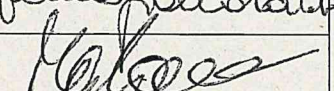
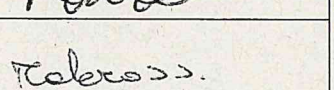
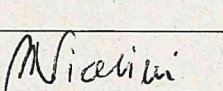
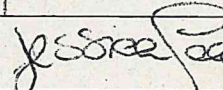

1. GRUPPO DI LAVORO	3
2. DEFINIZIONI E RIFERIMENTI.....	4
2.1 Sigle Utilizzate.....	4
2.2 Definizioni	4
2.2.1. Farmacovigilanza.....	4
2.2.2. Medicinale	4
2.2.3. Reazione Avversa	5
2.2.4. Reazione Avversa inattesa	5
2.2.5. Rischio Clinico	5
2.2.6. Sistema di gestione del Rischio nell'ambito della Farmacovigilanza.....	5
2.2.7. Rete Nazionale di Farmacovigilanza	5
2.2.8. Responsabile Locale di Farmacovigilanza.....	5
2.2.9. Referente di Area di Farmacovigilanza	6
2.2.10. Medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale.....	6
2.2.11. Segnalazione spontanea.....	6
2.2.12. Misuso	6
2.2.13. Abuso	6
2.2.14. Uso off label.....	6
2.2.15. Overdose	6
2.2.16. Errore terapeutico	7
2.2.17. Esposizione professionale	7
2.2.18. Scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa per operatori sanitari	7
2.2.19. Scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa per i cittadini	7
2.2.20. Piattaforma Vigifarmaco	7
2.2.21. Eudravigilance.....	7
2.2.22. Note Informative Importanti	7
2.2.23. Medical Dictionary for Regulatory Activities (<i>MedDRA</i>).....	7
3. SCOPO ED OBIETTIVI.....	8
4. CAMPO DI APPLICAZIONE	8
5. RESPONSABILITÀ.....	8
5.1 Responsabilità del Responsabile Locale di Farmacovigilanza.....	8
5.2 Responsabilità del segnalatore.....	9
5.3 Responsabilità del segnalatore Referente di Area di FV.....	9
6. MODALITÀ OPERATIVE.....	10
6.1 Generalità.....	10
6.2 Modalità per effettuare una segnalazione.....	10
6.3 Compilazione di una segnalazione di ADR	11

Struttura: SOC Farmacia E-mail: qualita@aslvco.it	Tipo di documento: PROCEDURA OPERATIVA	Codice: PO 03-FARM 14	
Redatta da: SCO Farmacia	Approvata da: Direttore SOC Farmacia	Revisione: 04	
Titolo documento: Procedura per la Segnalazione di Reazioni Avverse a Farmaci e Vaccini (<i>Adverse Drug Reaction-ADR</i>)	Emesso il: 06/09/2019	Pagina 2 di 17	

6.3.1.	<i>Compilazione dei campi della scheda di segnalazione</i>	11
6.3.1.1	Anagrafica pazi.....	11
6.3.1.2	Condizioni concomitanti e/o predisponenti alla reazione avversa.....	11
6.3.1.3	Descrizione della reazione ed eventuale diagnosi.....	12
6.3.1.4	Anagrafica del farmaco.....	14
6.3.1.5	Segnalatore.....	14
6.3.1.6	Dettagli aggiuntivi.....	15
6.3.1.7	Sintesi del caso.....	15
6.4	Inserimento in RNF della segnalazione di ADR.....	15
6.5	Invio Notifica di inserimento in RNF.....	15
6.6	Vigilanza sulle reazioni avverse da Prodotti di origine naturale.....	15
6.7	Comunicazioni relative alle Note informative, comunicati EMA e AIFA.....	16
7.	ALLEGATI.....	16
8.	BIBLIOGRAFIA.....	16

Struttura: SOC Farmacia E-mail: qualita@aslvc0.it	Tipo di documento: PROCEDURA OPERATIVA	Codice: PO 03-FARM 14	
Redatta da: SCO Farmacia	Approvata da: Direttore SOC Farmacia	Revisione: 04	
Titolo documento: Procedura per la Segnalazione di Reazioni Avverse a Farmaci e Vaccini (<i>Adverse Drug Reaction-ADR</i>)		Emesso il: 06/09/2019 Pagina 3 di 17	

1. GRUPPO DI LAVORO

Cognome Nome	Ruolo/Funzione	Firma
Bianchi Margherita	Responsabile Organizzazione Sistema Qualità Accreditamento	
Bonetta Silvia	Direttore SOC Farmacia	
Ficili Bartolomeo	Direttore Distretto	
Garufi Francesco	Direttore SOC DSO	
Gramatica Paolo	Direttore Dipartimento Medico e SOC MCU	
Guala Andrea	Direttore Dipartimento Materno Infantile e SOC Pediatria	
Laudando Franca	Referente DiPSa Qualità Ricerca Accreditamento - componente GdL VVR	
Maestrone Carlo	Direttore Dipartimento Chirurgico e SOC Anestesia Rianimazione	
Materossi Laura	Responsabile DiPSa Territorio e Referente Rischio Clinico - componente GdL VVR	
Nicolini Roberta	Referente DiPSa Qualità Ricerca Accreditamento - componente GdL VVR	
Pace Jessica	Farmacista SOC Farmacia- Responsabile Locale di Farmacovigilanza ASL VCO	

Struttura: SOC Farmacia E-mail: qualita@aslvco.it	Tipo di documento: PROCEDURA OPERATIVA	Codice: PO 03-FARM 14	
Redatta da: SCO Farmacia	Approvata da: Direttore SOC Farmacia	Revisione: 04	
Titolo documento: Procedura per la Segnalazione di Reazioni Avverse a Farmaci e Vaccini (<i>Adverse Drug Reaction-ADR</i>)	Emesso il: 06/09/2019	Pagina 4 di 17	

2. DEFINIZIONI E RIFERIMENTI

2.1 Sigle Utilizzate

- **ADR:** Adverse Drug Reaction
- **AIFA:** Agenzia Italiana del Farmaco
- **FV:** Farmacovigilanza
- **RNF:** Rete Nazionale di Farmacovigilanza
- **RFV:** Responsabile di Farmacovigilanza
- **RLFV:** Responsabile Locale di Farmacovigilanza
- **CRFV:** Centro Regionale di Farmacovigilanza
- **EMA:** European Medicines Agency
- **PRAC:** Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza
- **CHMP:** Comitato per i Medicinali per Uso Umano
- **IME:** Important Medical Event
- **MedDRA:** Medical Dictionary for Regulatory
- **WHO:** World Health Organization
- **GVP:** Good Pharmacovigilance Practices
- **ISS:** Istituto Superiore di Sanità

2.2 Definizioni

2.2.1. Farmacovigilanza

E' l'insieme delle attività finalizzate all'identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato all'uso dei medicinali, al fine di assicurare un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione. In linea con questa definizione generale, gli obiettivi alla base della FV, in conformità con la normativa europea vigente sono:

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

2.2.2. Medicinale

Per medicinale si intende:

- ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane;

Struttura: SOC Farmacia E-mail: qualita@aslvc.it	Tipo di documento: PROCEDURA OPERATIVA	Codice: PO 03-FARM 14	
Redatta da: SCO Farmacia	Approvata da: Direttore SOC Farmacia	Revisione: 04	
Titolo documento: Procedura per la Segnalazione di Reazioni Avverse a Farmaci e Vaccini (<i>Adverse Drug Reaction-ADR</i>)	Emesso il: 06/09/2019	Pagina 5 di 17	

- ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica.

2.2.3. Reazione Avversa

Per reazione avversa s'intende "reazione nociva e non voluta conseguente non solo all'uso autorizzato di un medicinale alle condizioni normali di impiego ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, incluso l'uso improprio e l'abuso del medicinale".

2.2.4. Reazione Avversa inattesa

E' una reazione avversa di cui non sono previsti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto la natura, la gravità o l'esito.

2.2.5. Rischio Clinico

S'intende la possibilità che un paziente subisca un "danno o disagio involontario, imputabile alle cure sanitarie che causa un prolungamento del periodo di degenza, un peggioramento delle condizioni di salute o la morte".

2.2.6. Sistema di gestione del Rischio nell'ambito della Farmacovigilanza

Insieme delle attività di Farmacovigilanza e degli interventi mirati ad individuare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi connessi ad un medicinale, inclusa la valutazione dell'efficacia di tali attività ed interventi.

2.2.7. Rete Nazionale di Farmacovigilanza

La RNF è un sistema per l'acquisizione, la gestione, l'analisi, la condivisione e la comunicazione delle informazioni all'interno della comunità degli operatori della Farmacovigilanza. In particolare consente la raccolta e la gestione delle segnalazioni spontanee di sospetta reazione avversa a farmaci e vaccini. Il sistema, realizzato in ambiente web, collega tra loro l'AIFA e i RFV delle regioni, delle varie strutture sanitarie e delle aziende farmaceutiche.

2.2.8. Responsabile Locale di Farmacovigilanza

Le aziende sanitarie locali, le aziende ospedaliere, gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico pubblici e privati, i policlinici universitari pubblici e privati e le altre analoghe strutture sanitarie, devono nominare un responsabile di farmacovigilanza della struttura, che provvede a registrarsi alla rete nazionale di farmacovigilanza al fine dell'abilitazione necessaria per la gestione delle segnalazioni.

Le strutture sanitarie private, al fine di assolvere ai compiti di farmacovigilanza, fanno riferimento al responsabile di farmacovigilanza della azienda sanitaria locale competente per territorio.

Struttura: SOC Farmacia E-mail: qualita@aslvco.it	Tipo di documento: PROCEDURA OPERATIVA	Codice: PO 03-FARM 14	
Redatta da: SCO Farmacia	Approvata da: Direttore SOC Farmacia	Revisione: 04	
Titolo documento: Procedura per la Segnalazione di Reazioni Avverse a Farmaci e Vaccini (<i>Adverse Drug Reaction-ADR</i>)	Emesso il: 06/09/2019	Pagina 6 di 17	

2.2.9. Referente di Area di Farmacovigilanza

Figura identificata nei Referenti del Rischio Clinico delle varie aree che hanno il compito di raccogliere sul campo le segnalazioni di ADRs di propria competenza ed inviarle al RLFV.

2.2.10. Medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale

Medicinali che sono oggetto di uno stretto e specifico monitoraggio da parte delle agenzie regolatorie. Si tratta nello specifico di:

- medicinali contenenti nuove sostanze attive non presenti in medicinali autorizzati in Europa alla data del 1 gennaio 2011;
- medicinali biologici e biosimilari per i quali i dati di esperienza post commercializzazione sono limitati;
- prodotti la cui autorizzazione è subordinata a particolari condizioni o autorizzati in circostanze eccezionali;
- medicinali soggetti a studi sulla sicurezza dopo la concessione dell'AIC.

Sono identificati da un simbolo nero, un triangolo equilatero rovesciato, inclusi nei fogli illustrativi e nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto insieme ad una dicitura standard per informare pazienti e operatori sanitari che il farmaco in questione è soggetto a monitoraggio addizionale. L'elenco di tali medicinali è consultabile al link:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing

2.2.11. Segnalazione spontanea

Comunicazione non sollecitata che descrive una o più sospette reazioni avverse in un paziente che ha ricevuto uno o più farmaci al di fuori di uno studio o di un sistema organizzato.

2.2.12. Misuso

Uso intenzionale e inappropriato di un medicinale non in accordo con le informazioni autorizzate dal prodotto.

2.2.13. Abuso

Uso intenzionale ed eccessivo di un medicinale, sporadico o persistente, accompagnato da effetti dannosi fisici o psicologici. Abuso è un misuso di dosi eccessive.

2.2.14. Uso off label

Uso intenzionale di un medicinale per finalità mediche non in accordo con le informazioni autorizzate del prodotto (vanno considerate off-label sia le indicazioni previste dalla L.648/96 che quelle non previste). Il medicinale deve essere considerato off-label se usato non in accordo con le caratteristiche del prodotto per indicazione terapeutica e/o via di somministrazione e/o posologia.

2.2.15. Overdose

Somministrazione non intenzionale di una quantità di medicinale, assunta singolarmente o cumulativamente, superiore alla massima dose raccomandata secondo le informazioni autorizzate del prodotto. L'overdose è un errore terapeutico di dose eccessiva.

Struttura: SOC Farmacia E-mail: qualita@aslvco.it	Tipo di documento: PROCEDURA OPERATIVA	Codice: PO 03-FARM 14
Redatta da: SCO Farmacia	Approvata da: Direttore SOC Farmacia	Revisione: 04
Titolo documento: Procedura per la Segnalazione di Reazioni Avverse a Farmaci e Vaccini (<i>Adverse Drug Reaction-ADR</i>)	Emesso il: 06/09/2019	Pagina 7 di 17

2.2.16. Errore terapeutico

Situazioni non intenzionali non in accordo con le informazioni autorizzate del prodotto. (Ad esempio: morte per somministrazione di bortezomib intratecale invece che endovenosa; scambio di farmaci come paroxetina mylan assunta al posto di pantoprazolo mylan oppure reazione di ipersensibilità a chemioterapico in ambito di mancata premedicazione). Quindi la presenza/assenza di intenzionalità permette di distinguere tra misuse ed errore.

2.2.17. Esposizione professionale

Esposizione non intenzionale ad un medicinale come risultato di un impiego professionale o non professionale (ad esempio esposizione a Farmaci chemioterapici).

2.2.18. Scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa per operatori sanitari

Modello di scheda in formato elettronico approvato dal Ministero per la segnalazione di sospette reazioni avverse da tutti i farmaci e vaccini da compilarsi da parte degli operatori sanitari.

2.2.19. Scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa per i cittadini

Modello di scheda in formato elettronico approvato dal Ministero della Salute per la segnalazione di sospette reazioni avverse da farmaci e vaccini da compilarsi da parte dei cittadini.

2.2.20. Piattaforma Vigifarmaco

Applicativo che permette ad operatori sanitari e cittadini di inviare una segnalazione on-line di sospetta ADR al RLFV e, ad ogni RLFV, di archiviare/gestire le schede.

2.2.21. Eudravigilance

Network internazionale istituito dall'EMA nel dicembre 2001 che contiene i reports delle reazioni avverse ai farmaci autorizzati in tutta l'UE, inoltrati da parte delle agenzie regolatorie e delle aziende farmaceutiche dell'UE. Le segnalazioni trasmesse a EudraVigilance comprendono **sospetti effetti indesiderati dei medicinali** riportati nelle fasi **precedenti e successive all'autorizzazione**. Il sistema consente di rilevare segnali di sospetti effetti indesiderati non noti in precedenza e nuove informazioni sugli effetti indesiderati noti.

2.2.22. Note Informative Importanti

Sono segnalazioni che le Autorità regolatorie indirizzano agli operatori sanitari per informarli tempestivamente in merito a nuove conoscenze sull'uso dei farmaci, con particolare riguardo a problematiche di Farmacovigilanza. Le informazioni possono riguardare modifiche di alcuni aspetti prescrittivi, nuove conoscenze su possibili effetti collaterali, raccomandazioni relative al corretto uso di specifiche categorie di farmaci, particolari precauzioni d'uso, la raccomandazione di porre attenzione alla possibile insorgenza di reazioni avverse, ecc.

2.2.23. Medical Dictionary for Regulatory Activities (*MedDRA*)

Dizionario costituito dalla terminologia medica internazionale, utilizzato per classificare le informazioni cliniche in EudraVigilance e, di conseguenza, le informazioni pubblicate in questo sito web MedDRA è stato creato per supportare la codificazione di alcuni tipi di informazioni cliniche raccolte durante lo sviluppo clinico e la commercializzazione dei medicinali. Il dizionario è stato

Struttura: SOC Farmacia E-mail: qualita@aslvcvco.it	Tipo di documento: PROCEDURA OPERATIVA	Codice: PO 03-FARM 14
Redatta da: SCO Farmacia	Approvata da: Direttore SOC Farmacia	Revisione: 04
Titolo documento: Procedura per la Segnalazione di Reazioni Avverse a Farmaci e Vaccini (<i>Adverse Drug Reaction-ADR</i>)	Emesso il: 06/09/2019	Pagina 8 di 17

creato dalla International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH, Conferenza internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di farmaci per uso umano).

3. SCOPO ED OBIETTIVI

L'attività di Farmacovigilanza nella sua espressione di raccolta di Segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci e vaccini (ADR) ha lo scopo di monitorare la sicurezza di tutti i farmaci in commercio e meglio definire il loro profilo beneficio/rischio nel contesto della pratica clinica quotidiana. Ad oggi infatti la FV non è solo considerata come strumento per l'aggiornamento delle evidenze sul rischio ma anche strumento di valutazione del beneficio nelle condizioni reali di trattamento e strumento di divulgazione di informazione sul corretto utilizzo dei farmaci.

Scopo della presente procedura operativa è di identificare ed uniformare le corrette modalità per gestire la Segnalazione di ADR in tutte le fasi del processo, dalla raccolta della segnalazione da parte del personale sanitario all'invio della Segnalazione al RLFV ed al conseguente inserimento nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

L'obiettivo è di regolamentare e coordinare le varie fasi del processo uniformando i comportamenti degli operatori sanitari nelle procedure di FV al fine di migliorare la qualità del dato raccolto e inviato in RNF ed uniformare le modalità di utilizzo degli strumenti utilizzati per la segnalazione.

4. CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente procedura è applicata per quanto di competenza a tutti gli operatori sanitari, medici, infermieri, farmacisti, ostetriche, tecnici di radiologia etc., che operano nelle Unità Operative, Servizi o altre strutture sia di ambito ospedaliero sia territoriale dell'ASL VCO.

5. RESPONSABILITÀ

La responsabilità della definizione del seguente documento e della verifica della sua applicazione da parte delle strutture organizzative interessate è del Responsabile della SOC Farmacia.

L'approvazione del format è del Responsabile Governo Clinico Qualità Appropriatezza Rischio Clinico e del Gruppo di Verifica e Validazione che supervisiona i contenuti con particolare riguardo agli aspetti metodologici e organizzativi-gestionali.

La responsabilità della comunicazione e della pubblicazione nel sito intranet aziendale è del Responsabile Governo Clinico Qualità Appropriatezza Rischio Clinico.

5.1 *Responsabilità del Responsabile Locale di Farmacovigilanza*

Il RLFV è parte integrante di un sistema nazionale di FV che fa capo all'AIFA e pertanto è tenuto a rispettare le regole e collaborare con l'Agenzia, fornendo il proprio contributo nei modi e nei tempi richiesti. In particolare le responsabilità del RLFV sono:

Struttura: SOC Farmacia E-mail: qualita@aslvc0.it	Tipo di documento: PROCEDURA OPERATIVA	Codice: PO 03-FARM 14
Redatta da: SCO Farmacia	Approvata da: Direttore SOC Farmacia	Revisione: 04
Titolo documento: Procedura per la Segnalazione di Reazioni Avverse a Farmaci e Vaccini (<i>Adverse Drug Reaction-ADR</i>)	Emesso il: 06/09/2019	Pagina 9 di 17

- registrarsi alla RNF al fine dell'abilitazione necessaria per la gestione delle segnalazioni;
- inserire e gestire tutte le segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaci e a vaccini valutate come valide all'interno della RNF entro 7 giorni dalla ricezione della segnalazione;
- verificare la congruità delle informazioni e la qualità del dato inserito nella segnalazione, provvedendo, ove necessario, alla ricerca attiva di informazioni aggiuntive sulle segnalazioni;
- gestire i follow-up delle segnalazioni; questi devono essere gestiti sempre in caso di reazioni avverse gravi, salvo che la segnalazione originale non sia già completa;
- acquisire dal segnalatore una relazione clinica dettagliata nel caso di reazioni avverse ad esito fatale;
- fornire feedback ai segnalatori della reazione insorta;
- diffondere le informazioni agli operatori sanitari;
- rispondere alle richieste delle aziende farmaceutiche in quanto unico interlocutore tra segnalatore e azienda farmaceutica;
- formare e informare tutti gli operatori sanitari sulle modalità di segnalazioni;
- fornire ad AIFA, tempestivamente ogni dato richiesto utile al sistema Farmacovigilanza;
- conservare le schede cartacee di segnalazione presso la propria struttura e, se richiesto, inoltrare copia all'AIFA e al centro regionale di Farmacovigilanza;
- supportare gli operatori sanitari nelle attività di rilevazione e segnalazione delle ADR.

5.2 *Responsabilità del segnalatore*

Tutti i medici e operatori sanitari sono da considerarsi potenziali segnalatori. Le responsabilità del segnalatore sono:

- Comunicare tempestivamente ai propri referenti Qualità-Rischio, le sospette reazioni avverse da medicinali di cui si viene a conoscenza nell'ambito della propria attività, in modo completo;
- Collaborare con propri referenti Qualità-Rischio nella raccolta dati e nella compilazione delle segnalazioni nel modo più completo e dettagliato possibile dando importanza a ciascun campo con l'obiettivo di elaborare segnalazioni di qualità;
- Fornire al RLFV una relazione clinica dettagliata nel caso di reazioni avverse ad esito fatale;
- Ove non presente un Referente Qualità-Rischio il segnalatore deve compilare ed inviare al RLFV (comunemente entro 48 h per i medicinali tradizionali e 36 h per i vaccini e medicinali di origine biologica) la segnalazione in modo completo, secondo le modalità operative riportate nel paragrafo 6.2 in modo da agevolare il compito di AIFA/EMA nello stabilire il nesso di causalità farmaco/reazione.

5.3 *Responsabilità del segnalatore Referente Qualità-Rischio*

Il referente per la farmacovigilanza è identificato nel referente Qualità-Rischio o da suo delegato che opportunamente formato ha le seguenti responsabilità:

- raccogliere le segnalazioni comunicate dai segnalatori della propria Struttura;

Struttura: SOC Farmacia E-mail: qualita@aslvco.it	Tipo di documento: PROCEDURA OPERATIVA	Codice: PO 03-FARM 14	
Redatta da: SCO Farmacia	Approvata da: Direttore SOC Farmacia	Revisione: 04	
Titolo documento: Procedura per la Segnalazione di Reazioni Avverse a Farmaci e Vaccini (<i>Adverse Drug Reaction-ADR</i>)	Emesso il: 06/09/2019	Pagina 10 di 17	

- invia al RLFV (comunemente entro 48 h per i medicinali tradizionali e 36 h per i vaccini e medicinali di origine biologica) la segnalazione in modo completo, secondo le modalità operative riportate nel paragrafo 6.2, in modo da agevolare il compito di AIFA/EMA nello stabilire il nesso di causalità farmaco/reazione.
- collabora con il RLFV alla ricerca di eventuali informazioni aggiuntive ove richiesto.

6. MODALITÀ OPERATIVE

6.1 Generalità

Le ADRs costituiscono un'importante fonte di informazione per le attività di farmacovigilanza in quanto consentono di rilevare potenziali segnali di allarme relativi all'uso dei medicinali così da renderli più sicuri a beneficio di tutti i pazienti.

La normativa europea richiede a tutti gli operatori sanitari e ai cittadini di segnalare qualsiasi sospetta ADR (grave e non grave, nota e non nota) come da definizione riportata al punto 2.1.3.

Ne consegue la necessità di condividere le regole riportando in procedura gli elementi fondamentali per la gestione delle segnalazioni di ADRs da farmaci e vaccini.

La FV oggi va intesa come un insieme di attività che, attraverso le segnalazioni degli operatori sanitari e la formazione/informazione indipendente degli stessi si prefigge di:

- garantire un utilizzo appropriato e sicuro dei farmaci;
- acquisire nuove informazioni sui farmaci, così da migliorare le modalità di impiego;
- definire al meglio il rapporto beneficio/rischio.

I medici e gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare tutte le reazioni avverse di cui si ha anche solo il sospetto di una possibile correlazione tra farmaco e reazione avversa.

6.2 Modalità per effettuare una segnalazione

Il percorso per la gestione della segnalazione di ADRs attraverso la **Rete Aziendale di Farmacovigilanza** prevede il coinvolgimento di: tutti i medici e operatori sanitari, del referente della FV di Area e del RLFV.

Il percorso da effettuare è il seguente:

- i medici e operatori sanitari che vengono a conoscenza di una sospetta ADR ne danno informazione al proprio referente di area di FV;
- il referente di area raccoglie le ADRs e provvede ad inviarle direttamente online attraverso il sito www.vigifarmaco.it (seguire le indicazioni riportate nel "Manuale d'uso di Vigifarmaco" –Allegato1) compilando i campi nel modo più completo possibile. Il referente può utilizzare quale ausilio per la raccolta dei dati della segnalazione la "Scheda elettronica per operatore sanitario" in formato Word (Allegato 2) e reperibile anche all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/moduli-segnalazione-reazioni-avverse>;
- Il RLFV dell'ASL VCO riceve le segnalazioni e provvede a gestirle per l'invio in RNF.

Struttura: SOC Farmacia E-mail: qualita@aslvco.it	Tipo di documento: PROCEDURA OPERATIVA	Codice: PO 03-FARM 14	
Redatta da: SCO Farmacia	Approvata da: Direttore SOC Farmacia	Revisione: 04	
Titolo documento: Procedura per la Segnalazione di Reazioni Avverse a Farmaci e Vaccini (<i>Adverse Drug Reaction-ADR</i>)		Emesso il: 06/09/2019 Pagina 11 di 17	

Il referente di Area e il RLFV aziendale devono collaborare attivamente per raccogliere quante più informazioni possibili per garantire la qualità del dato inserito.

6.3 *Compilazione di una segnalazione di ADR*

Affinché una segnalazione possa essere considerata valida e quindi idonea all'inserimento in RNF da parte del RFV devono essere presenti almeno:

- un segnalatore identificabile;
- un paziente;
- una reazione avversa;
- un farmaco sospetto.

Va tuttavia tenuto presente che pur essendo i quattro elementi minimi sopra indicati sufficienti per considerare valida una segnalazione da un punto di vista regolatorio, difficilmente questi elementi da soli consentiranno un'adeguata valutazione del caso. Di conseguenza, si sottolinea che, all'atto della compilazione, ogni campo della scheda di segnalazione deve essere considerato come fondamentale per garantire la qualità della segnalazione. I dati devono risultare completi, codificati e congrui.

6.3.1. *Compilazione dei campi della scheda di segnalazione*

In generale è importante ricordare che l'inserimento dei dati deve essere fatto in modo strutturato per permettere il recupero delle informazioni in fase di analisi e la trasferibilità del dato stesso ai database di Eudravigilance e WHO.

Sia che la segnalazione avvenga online, preferibilmente, sia con scheda elettronica (**Vedere paragrafo 6.2**) la compilazione dei campi deve attenersi ai principi di seguito descritti.

6.3.1.1 **Anagrafica paziente**

Per la sezione riguardante il paziente:

- inserire le **iniziali paziente**, prima nome e poi cognome;
- i sottocampi riferiti al **peso** e all'**altezza** sono importanti in quanto utili a valutare la correttezza della dose assunta ed evidenziare quindi eventuali sottodosaggi/sovradosaggi;
- i sottocampi riferiti allo **stato di gravidanza** e **allattamento** sono invece utili per eventuali conseguenze sul feto/neonato;
- inserire **data di nascita** oppure l'età;
- segnalare il **sex** del paziente;
- inserire l'**origine etnica** del paziente.

6.3.1.2 **Condizioni concomitanti e/o predisponenti alla reazione avversa**

Fornisce informazioni utili per la valutazione del caso, condizioni pregresse e/o concomitanti favorevoli l'insorgenza della reazione come ad esempio la presenza di una insufficienza d'organo o comunque condizioni utili per la valutazione del nesso di causalità in quanto possono indicare la presenza di cause alternative al farmaco sospetto nel determinare l'ADR.

Struttura: SOC Farmacia E-mail: qualita@aslvc0.it	Tipo di documento: PROCEDURA OPERATIVA	Codice: PO 03-FARM 14	
Redatta da: SCO Farmacia	Approvata da: Direttore SOC Farmacia	Revisione: 04	
Titolo documento: Procedura per la Segnalazione di Reazioni Avverse a Farmaci e Vaccini (<i>Adverse Drug Reaction-ADR</i>)	Emesso il: 06/09/2019	Pagina 12 di 17	

6.3.1.3 Descrizione della reazione ed eventuale diagnosi

Nella sezione dedicata alla reazione avversa osservata inserire le seguenti informazioni:

- **data insorgenza della reazione:** informazione fondamentale per valutare la correlazione temporale tra farmaco e reazione;
- **descrizione della reazione** rilevata, meglio se con diagnosi. Se inserita una diagnosi, è possibile inserire anche eventuali segni/sintomi solo se non relativi alla diagnosi. Utilizzare comunque una terminologia precisa e il più chiara possibile. Nell'ambito di compilazione di questo campo tenere presente i seguenti concetti:
 - ✓ la *mancaza di efficacia* è sempre una ADR a patto che il farmaco sia usato in modo appropriato. E' comunque importante stabilire se si tratta di mancanza di efficacia del medicinale o di progressione di malattia non attribuibile al medicinale stesso.
 - ✓ La *progressione di una malattia*, infatti, non è mai un'ADR; questa condizione può avere diverse motivazioni e non va interpretata come una reazione avversa, salvo i casi in cui ciò sia espressamente indicato dal segnalatore che intende evidenziare una relazione certa con il farmaco sospetto, come ad esempio nel caso di un aggravamento di una persistente insufficienza renale a seguito dell'esposizione a un farmaco nefrotossico. Se si ritiene che la progressione di una malattia dipenda da inefficacia del medicinale stesso, questo va segnalato solo se considerato inatteso.
 - ✓ In alcune circostanze, come nel caso di vaccini o di contraccettivi o di medicinali usati in condizioni critiche o per il trattamento di patologie che possono mettere in pericolo di vita, è richiesta anche la raccolta e registrazione in RNF di tutti i casi di mancanza di efficacia, a meno che il segnalatore non abbia espressamente dichiarato che essa era dovuta alla progressione della malattia e non correlata al medicinale.
 - ✓ Ci possono essere casi di mancanza di efficacia dove la segnalazione non è richiesta, come ad esempio nel caso di mancanza di efficacia di un antibiotico usato in modo non appropriato per il trattamento dell'infezione. Tuttavia, la mancanza di efficacia terapeutica per un'infezione potenzialmente letale che sembra essere dovuta allo sviluppo di un ceppo resistente di un batterio in precedenza considerato sensibile, deve essere segnalata.
 - ✓ Non sono considerate valide, ad esempio, le segnalazioni che riportano nella sezione "descrizione della reazione" diciture quali: reazione avversa non specifica, ospedalizzazione o morte (tranne la morte improvvisa), nessuna reazione avversa.
- **Indicare** se la reazione avversa si verifica a seguito di una delle **condizioni** in elenco (**interazione, errore terapeutico, abuso, misuso, off label, overdose, esposizione professionale**). In base alle definizioni (vedi paragrafo 2.1) e tenendo conto del fatto che nelle stesse GVP modulo VI è precisato che l'errore terapeutico si riferisce a situazioni non intenzionali, appare chiaro che la presenza/assenza d'intenzionalità permette di distinguere tra misuso ed errore, almeno da un punto di vista teorico mentre da un punto di vista pratico questa distinzione può essere più complicata. Ci potrebbe essere una sovrapposizione di definizione anche tra overdose e abuso; al riguardo va precisato che, secondo le definizioni, l'abuso, a differenza dell'overdose, è comunque intenzionale.

Struttura: SOC Farmacia E-mail: qualita@aslvco.it	Tipo di documento: PROCEDURA OPERATIVA	Codice: PO 03-FARM 14
Redatta da: SCO Farmacia	Approvata da: Direttore SOC Farmacia	Revisione: 04
Titolo documento: Procedura per la Segnalazione di Reazioni Avverse a Farmaci e Vaccini (<i>Adverse Drug Reaction-ADR</i>)		Pagina 13 di 17

Questi concetti vanno tenuti presenti perché la nuova legislazione ha esteso l'ambito d'interesse alle reazioni che si osservano a seguito di abuso, misuso, errore terapeutico, sovradosaggio ed esposizione professionale. Può dunque essere inviata una segnalazione di abuso oppure errore ma in assenza di una specifica reazione la scheda non può essere considerata valida.

- **Gravità della reazione:** le segnalazioni di ADR hanno un proprio peso in relazione alla gravità del danno provocato. Il criterio di gravità non è stabilito su base soggettiva, per cui non hanno senso le affermazioni media gravità, gravità moderata etc. Una reazione è definita grave quando:
 - ✓ è fatale;
 - ✓ ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione;
 - ✓ ha provocato invalidità grave o permanente;
 - ✓ ha messo in pericolo la vita del paziente;
 - ✓ ha causato anomalie congenite e/o difetti alla nascita.

La reazione è grave anche quando:

- ✓ riporta un evento clinicamente rilevante a prescindere dalle conseguenze. Per facilitare questa valutazione l'EMA ha pubblicato una lista di eventi considerati rilevanti (lista *IME Important Medical Event*) reperibile all'indirizzo email https://www.ema.europa.eu/documents/other/important-medical-event-terms-list-version-220-ime-list_en.xls;
- ✓ viene riportata la mancanza di efficacia per alcuni prodotti come farmaci salvavita, contraccettivi, vaccini;
- ✓ si tratta di una qualunque reazione riconducibile a: disturbi congeniti, familiari e genetici; neoplasie benigne, maligne e non specificate (inclusi cisti e polipi); infezioni e infestazioni.

Se il RLFV verifica che è presente uno dei criteri di gravità la segnalazione va inserita come grave anche se il segnalatore ha riportato la reazione come non grave.

In caso di reazioni segnalate come gravi la valutazione della gravità da parte del segnalatore non può invece essere modificata. Nel caso in cui il RLFV non condivida la valutazione di gravità espressa dal segnalatore, non modifica quanto riportato sulla scheda, ma può inserire la sua valutazione nel campo "Commento del valutatore".

Il Centro Regionale di Farmacovigilanza può cambiare la gravità (da non grave a grave) di una segnalazione, qualora siano presenti le condizioni sopradescritte.

L'accesso al Pronto Soccorso indica di norma una reazione che ha avuto una rilevanza clinica ed è per questo che va generalmente considerata alla pari dell'ospedalizzazione e quindi come criterio di gravità per la reazione. Tuttavia è possibile indicare come non grave (preferibilmente dopo contatto con il segnalatore) se dalle informazioni presenti sulla segnalazione si evince in modo chiaro che l'accesso al Pronto Soccorso era immotivato.

In particolare, l'accesso al PS non va considerato come ospedalizzazione se sono presenti i seguenti criteri:

Struttura: SOC Farmacia E-mail: qualita@aslvcvco.it	Tipo di documento: PROCEDURA OPERATIVA	Codice: PO 03-FARM 14	
Redatta da: SCO Farmacia	Approvata da: Direttore SOC Farmacia	Revisione: 04	
Titolo documento: Procedura per la Segnalazione di Reazioni Avverse a Farmaci e Vaccini (<i>Adverse Drug Reaction-ADR</i>)	Emesso il: 06/09/2019	Pagina 14 di 17	

- ❖ mancato ricovero o proposta di ricovero;
 - ❖ nessun trattamento farmacologico i.m. o e.v. in PS;
 - ❖ permanenza del paziente in PS per un breve periodo o permanenza prolungata (4 ore) a causa di lunghi tempi di attesa e non per necessità di trattamento e/o osservazione.
- **Eventuali esami di laboratorio rilevanti per ADR:** riportare solo gli esami rilevanti al fine della valutazione della reazione avversa e sempre anche le date di esecuzione e risultati con unità di misura.
 - **Esito:** indicare l'esito della reazione nel momento della compilazione (Es. miglioramento, risoluzione completa della reazione, non ancora guarito, etc.).
 - **Azioni intraprese:** descrivere tutto ciò che si è fatto per tentare di risolvere la reazione.

6.3.1.4 Anagrafica del farmaco

- l'inserimento del **farmaco sospetto** riveste una rilevanza ovviamente fondamentale quando si parla di sospette ADRs. Pur essendo prevista la possibilità di inserire il medicinale sia per nome commerciale sia per principio attivo si raccomanda fortemente di inserire il nome commerciale del prodotto e nel caso di prodotti biologici e vaccini anche il numero di lotto. Nel caso di medicinali equivalenti si raccomanda di riportare anche il nome della ditta titolare per poter procedere all'identificazione precisa del medicinale coinvolto. Se si sospetta una interazione tra farmaci indicare i farmaci entrambi come sospetti. Se il farmaco sospetto è un vaccino è rilevante inserire anche le seguenti informazioni: numero di dose (I,II,III) e/o richiamo, l'ora della somministrazione e il sito di inoculo del vaccino. In generale è importante riportare tutte le informazioni disponibili su: dosaggio, inizio e fine terapia oppure inizio e durata terapia, via di somministrazione e informazioni relative a de-challenge e re-challenge, nonché indicazione terapeutica per cui è stato somministrato il farmaco (può essere indicato anche l'uso off-label o un uso non medico (es. tentato suicidio)).
- **“farmaci concomitanti”:** ricercare attivamente i farmaci concomitanti; molte ADRs sono dovute ad interazione e quasi mai gli studi clinici danno la possibilità di valutarle.
- **“altri prodotti”:** l'uso concomitante di altri prodotti a base di piante officinali, integratori alimentari, fitofarmaci etc. sono da segnalare perché possono dare luogo a interazioni con i farmaci.

6.3.1.5 Segnalatore

In questa sezione vanno inseriti i dati obbligatori (ruolo, Nome e Cognome, indirizzo email) del segnalatore, visibile soltanto al RLFV che può contattarlo per ricercare informazioni aggiuntive qualora fossero necessarie.

Inoltre indicare la regione di appartenenza “Regione Piemonte”, l'Asl di Appartenenza “ASL VCO” e automaticamente compariranno i riferimenti del RLFV a cui verrà inviata la segnalazione.

Struttura: SOC Farmacia E-mail: qualita@aslvc.it	Tipo di documento: PROCEDURA OPERATIVA	Codice: PO 03-FARM 14	
Redatta da: SCO Farmacia	Approvata da: Direttore SOC Farmacia	Revisione: 04	
Titolo documento: Procedura per la Segnalazione di Reazioni Avverse a Farmaci e Vaccini (<i>Adverse Drug Reaction-ADR</i>)	Emesso il: 06/09/2019	Pagina 15 di 17	

6.3.1.6 Dettagli aggiuntivi

Indicare se la segnalazione è “spontanea” oppure fa parte di qualche studio/progetto di cui l’ASL VCO fa parte.

6.3.1.7 Sintesi del caso

In questa sezione sia il segnalatore che il valutatore della ADR possono inserire qualsiasi informazione aggiuntiva o commento che ritengano utili per la valutazione del caso e di cui non hanno trovato spazio negli apposti campi pre- impostati.

6.4 Inserimento in RNF della segnalazione di ADR

La segnalazione inserita in Vigifarmaco viene inviata automaticamente al RLFV che, entro sette giorni dal ricevimento ha il compito di lavorare la segnalazione ed inviarla in RNF.

In particolare il RLFV riceve notifica via email dell’inserimento di una segnalazione di ADR nel portale Vigifarmaco. Nel sistema saranno visibili l’elenco delle schede inserite da validare, contrassegnate da un’etichetta rossa. Per tali schede il RLFV deve:

- compilare e correggere le informazioni mancanti o errate, ricontattando eventualmente il segnalatore per chiarimenti o informazioni aggiuntive;
- codificare con il dizionario MedDRA o controllare la corretta codifica dei seguenti campi: descrizione della ADR. Condizioni concomitanti e predisponenti, esami di laboratorio e indicazioni terapeutiche;
- codificare o controllare il corretto inserimento del farmaco sospetto e/o farmaci concomitanti.

Una volta completata la revisione è necessario salvare la scheda con gli aggiornamenti effettuati e procedere all’invio in RNF. Una volta inserita il sistema attribuisce alla segnalazione un codice numerico così da identificare univocamente ogni scheda. La segnalazione sarà trasmessa ad Eudravigilance entro 15 giorni se si tratta di una ADR grave ed entro 90 giorni se invece non è grave.

Per la gestione dell’inserimento delle ADR nella RNF si rimanda ai seguenti documenti pubblicati da AIFA:

- “FAQ per la gestione delle segnalazioni nell’ambito della Rete Nazionale di Farmacovigilanza –Aprile 2018 (Allegato 3);
- Documento tecnico sulle modifiche apportate alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (Allegato 4)

6.5 Invio Notifica di inserimento in RNF

Una volta inserita in RNF, la piattaforma Vigifarmaco invia in automatico una notifica di avvenuto inserimento al segnalatore.

6.6 Vigilanza sulle reazioni avverse da Prodotti di origine naturale

Relativamente agli integratori alimentari, ai fitoterapici e agli omeopatici è disponibile nel sito dell’AIFA una scheda di segnalazione apposita (Allegato 5) scaricabile la seguente link

Struttura: SOC Farmacia E-mail: qualita@aslvco.it	Tipo di documento: PROCEDURA OPERATIVA	Codice: PO 03-FARM 14	
Redatta da: SCO Farmacia	Approvata da: Direttore SOC Farmacia	Revisione: 04	
Titolo documento: Procedura per la Segnalazione di Reazioni Avverse a Farmaci e Vaccini (<i>Adverse Drug Reaction-ADR</i>)	Emesso il: 06/09/2019	Pagina: 16 di 17	

http://www.epicentro.iss.it/focus/erbe/pdf/scheda_fito.pdf

Questa scheda può essere compilata da chiunque voglia segnalare una Reazione Avversa e va inviata direttamente o via fax all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) al numero: 06-49904248 oppure al RLFV che provvederà egli stesso alla successiva trasmissione via fax presso l'ISS.

E' stato inoltre attivato sempre dall'ISS il sito www.vigierbe.it per la segnalazione on-line per la fitosorveglianza che affianca il sistema cartaceo.

6.7 Comunicazioni relative alle Note informative, comunicati EMA e AIFA

Le Note Informative Importanti contengono informazioni utili per un tempestivo aggiornamento degli operatori sanitari in merito a nuove conoscenze sull'uso dei farmaci, con particolare riguardo a problematiche di Farmacovigilanza.

Le informazioni possono riguardare modifiche di alcuni aspetti prescrittivi, nuove conoscenze su possibili effetti collaterali, raccomandazioni relative al corretto uso di specifiche categorie di farmaci, particolari precauzioni d'uso, la raccomandazione di porre attenzione alla possibile insorgenza di reazioni avverse etc.

Le Note informative importanti e i comunicati AIFA e EMA hanno quindi diversi obiettivi:

- informare sull'uso appropriato dei farmaci;
- trasmettere ai medici nuove conoscenze;
- modificare modalità prescrittive.

I RLFV dell'ASL VCO, nell'ambito dell'attività di informazione degli operatori provvede a inviare periodicamente via email tali comunicazioni in un formato ridotto e di immediata consultazione in modo da rendere di facile accesso al personale sanitario tali informazioni e rimandando poi in apposito link alla consultazione integrale.

7. ALLEGATI

Allegato alla presente procedura:

- **Allegato 1** – “Manuale d'uso di Vigifarmaco”
- **Allegato 2** – “Scheda elettronica per operatore sanitario” in formato Word
- **Allegato 3** – “Faq per la gestione delle segnalazioni nell'ambito della Rete Nazionale di Farmacovigilanza” – Aprile 2018 aggiornamento
- **Allegato 4** – “Documento tecnico sulle modifiche apportate alla Rete Nazionale di farmacovigilanza”
- **Allegato 5** – “Scheda segnalazione Integratori alimentari, fitofarmaci e omeopatici”

8. BIBLIOGRAFIA

Riferimenti normativi

- Regolamento (EC) 726/2004
- Directive 2001/83/EC
- Regolamento 1235/2010/EU (02 luglio 2012)

Struttura: SOC Farmacia E-mail: qualita@aslvc0.it	Tipo di documento: PROCEDURA OPERATIVA	Codice: PO 03-FARM 14
Redatta da: SCO Farmacia	Approvata da: Direttore SOC Farmacia	Revisione: 04
Titolo documento: Procedura per la Segnalazione di Reazioni Avverse a Farmaci e Vaccini (<i>Adverse Drug Reaction-ADR</i>)	Emesso il: 06/09/2019	Pagina 17 di 17

- Direttiva 2010/84/EU (21 luglio 2012)
- Regolamento di esecuzione (UE) 520/2012 (10 luglio 2012)
- Direttiva 2012/26/UE (28 ottobre 2013)
- Regolamento (UE) N. 1027/2012 (5 giugno 2013)
- Regolamento di esecuzione (UE) N. 198/2013 (simbolo per i medicinali per uso umano sottoposti a monitoraggio addizionale) (Dicembre 2013)
- DM 12/12/2003 scheda di segnalazione di ADR per farmaci e vaccini
- Dlgs 219/2006 -codice comunitario concernente i medicinali per uso umano
- Legge 24 dicembre 2012 n. 228 -Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge di stabilità 2013)
- D.M. 30.04.2015 - Farmacovigilanza, procedure operative e soluzioni tecniche
- Codice in materia di protezione dei dati personali (d. Lgs. 196/2003 e successive modificazioni)
- Regolamento europeo in materia di protezione dei dati personali (2016/679)

Ulteriori riferimenti

- Good pharmacovigilance practices - GVP Annex I Definitions Rev.14
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2)
- *Procedura operativa AIFA per i Responsabili locali di Farmacovigilanza: gestione delle segnalazioni nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (aggiornamento: ottobre 2018)*
- EudraVigilance:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp
- Medical dictionary for regulatory activities (MedDRA)