

Normativa di Farmacovigilanza

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, attualmente in fase di recepimento.

E' stato stimato che il 5% di tutti gli accessi in ospedale sono dovuti a reazioni avverse (ADRs), che il 5% di tutti i pazienti già ricoverati in ospedale presenta una ADR, che le ADRs sono al quinto posto tra le cause di morte in ospedale. Pertanto, si è reso necessario intervenire sulle normative in vigore al fine di promuovere e proteggere la salute pubblica riducendo il numero e la gravità delle ADRs e migliorando l'uso dei medicinali attraverso diversi tipi di intervento.

Fondamentalmente, i cambiamenti introdotti tendono ad aumentare l'efficacia, la rapidità e la trasparenza degli interventi di farmacovigilanza attraverso regole che mirano a:

- rafforzare i sistemi di farmacovigilanza, (ruoli e responsabilità chiaramente definiti per tutte le parti)
- razionalizzare le attività tra gli Stati Membri ad esempio attraverso una ripartizione delle stesse attività con condivisione del lavoro svolto evitando duplicazioni
- incrementare la partecipazione dei pazienti e degli operatori sanitari
- migliorare i sistemi di comunicazione delle decisioni prese e darne adeguata motivazione
- aumentare la trasparenza

In primo luogo, cambia la definizione di reazione avversa intesa ora come “Effetto nocivo e non voluto conseguente all’uso di un medicinale”. Di fatto, con tale definizione, che è indipendente dal tipo di uso del medicinale, saranno oggetto di segnalazione le reazioni avverse, incluse anche quelle derivanti da errore terapeutico, abuso, misuso, uso off label, sovradosaggio ed esposizione professionale. Pertanto si avrà un incremento delle segnalazioni a cui corrisponderà una maggiore attività di monitoraggio.

La nuova normativa è improntata anche ad una maggiore trasparenza e a migliorare la comunicazione. E' stato previsto infatti che siano resi disponibili al pubblico, attraverso il portale web:

- rapporti di valutazione pubblici, unitamente a una loro sintesi
- riassunti delle caratteristiche del prodotto e fogli illustrativi
- riassunti dei piani di gestione del rischio
- elenco dei medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale
- informazioni sulle diverse modalità per la segnalazione di sospette reazioni avverse dei medicinali alle autorità competenti da parte degli operatori sanitari e dei pazienti, compresi i moduli con maschera web di inserimento dati

La normativa – un po ' di storia (1)

ANNI 80

Produttori farmaci unici responsabili comunicazione

D.M. 20 marzo 1980 imponeva ai titolari di AIC la trasmissione di un rapporto informativo periodico al Ministero della Salute in cui, tra l' altro, erano da specificare natura e frequenza di eventuali effetti tossici e secondari conseguenti o correlabili con l'impiego del farmaco

D.M. 23 giugno 1981 (art.8) e D.M. 28 luglio 1984 - schede per raccolta di dati sull'impiego di farmaci ai medici raccolte dalle ditte attraverso gli informatori scientifici. I medici possono inviarla direttamente al Ministero

La normativa – un po ' di storia (2)

Art.9 - DECRETO LEGGE 30 ottobre 1987 (conv. in L. 531/87)
compare il termine **FARMACOVIGILANZA**; coinvolgimento delle Aziende USL;
i medici curanti sono tenuti a comunicare alle Aziende USL che a loro volta
comunicano al Ministero; relazione per i casi più gravi e i decessi .



2001- Istituzione della **Rete Nazionale Farmacovigilanza (RNF)**

Anche a seguito dell'impatto mediatico del caso “ Cerivastatina” nasce la Rete Nazionale di Farmacovigilanza RNF presso il Ministero della Salute (poi in AIFA), peraltro già prevista dal D. Lgs. 44/97 (recepimento Dir. 93/39/CEE);

La RNF raccoglie telematicamente tutte le segnalazioni di sospette ADR registrate in Italia

La normativa – un po ' di storia (3)

D. Lgs 8 aprile 2003, n.95

SEGNALATORI: medici e operatori sanitari

“Medici e gli altri operatori sanitari soni tenuti a segnalare tutte le sospette reazioni avverse gravi o inattese di cui vengano a coscienza nell’ambito della propria attività”

D. M. 12 dicembre 2003

Emanazione nuova scheda unica di segnalazione per farmaci e vaccini (attualmente NON più in uso)

La normativa vigente – Codice Comunitario

D.Lgs. 219 del 24/ 04/ 2006 – artt.129 - 134

“ Attuazione della direttiva 2001/ 83/ CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonche' della direttiva 2003/ 94/ CE ”

In seguito modificato dal Decreto del Ministero della Salute del 30 aprile 2015

Art.129 Sistema Nazionale di farmacovigilanza

Comma 3 - Le regioni provvedono, nell'ambito delle proprie competenze, alla diffusione delle informazioni al personale sanitario ed alla formazione degli operatori nel campo della farmacovigilanza

..... Le regioni si possono avvalere per la loro attività anche di appositi Centri di Farmacovigilanza.

Art.132 Obblighi a carico delle strutture e degli operatori sanitari

Comma 1 - Le aziende sanitarie devono nominare un responsabile di farmacovigilanza della struttura (RAFV)

.....Le strutture sanitarie private fanno riferimento al RAFV della azienda sanitaria locale competente per territorio

Comma 2 - I medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare tutte le sospette reazioni avverse

Comma 4 - I medici e gli altri operatori sanitari devono trasmettere le segnalazioni di sospette reazioni avverse, tramite l' apposita scheda, tempestivamente, al RLFV
..... i RLFV provvedono, previa verifica della completezza e della congruità dei dati, all' inserimento della segnalazione, **entro e non oltre 7 giorni** dalla data di ricevimento della stessa nella banca dati della rete di Farmacovigilanza nazionale

La rete regionale dei Responsabili di FV

Regione	Struttura sanitaria	Cognome	Nome	Telefono	Fax	E-mail
ABRUZZO	CENTRO REGIONALE	SENESI	ILENIA	0861888550		crfv@asalteramo.it
ABRUZZO	A.S.L. 1 - AVEZZANO/SULMONA/L'AQUILA	LIBERATORE	ESTHER	0862-3687713		eliberatore@asl1abruzzo.it
ABRUZZO	A.S.L. 2 - LANCIANO/VASTO/CHIETI	Di Tommaso	Rosalba	0871357673	0859173200	farmacovigilanza@asl2abruzzo.it
ABRUZZO	A.S.L. PESCARA	Sanita'	Francesca	0854253512		francesca.sanita@asl.pe.it
ABRUZZO	A.S.L. TERAMO	SENESI	ILENIA	0861888550		crfv@asalteramo.it
BASILICATA	CENTRO REGIONALE	Puzo	Maria Rosaria			mariarosaria.puzo@regione.basilicata.it
BASILICATA	A.S.M. MATERA	DRAGONE	ANGELA MARIA TERESA	0835253573		angela.dragone@asmbasilicata.it
BASILICATA	A.S.P. POTENZA	Motola	Giulia			giulia.motola@aspbasilicata.it
BASILICATA	AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALE S.CARLO	centore	floriana			floriana.centore@ospedalesancarlo.it
BASILICATA	CENTRO DI RIF. ONCOLOGICO - BASILICATA	lerose	rosa maria carmela	0972/726259	0972/726251	rosa.lerose@crob.it
BASILICATA	OSPEDALE ONCOLOGICO REGIONALE	D'ERRICO	STEFANO			stefano.derrico@crob.it
CALABRIA	CENTRO REGIONALE	Piro	Brunella	09848933214		FARMACOVIGILANZACS@ASPCS.IT
CALABRIA	A.S.P. CATANZARO	PORCARO	TERESA	09617036252		teresa.porcaro@asp.cz.it
CALABRIA	A.S.P. COSENZA	PIRO	BRUNELLA	09848933214		brunella.piro@aspcs.it
CALABRIA	A.S.P. CROTONE	De Franco Iannuzzi	Antonio	0962924905	0962924907	antoniodef@yahoo.com
CALABRIA	A.S.P. REGGIO CALABRIA	COSTANTINO	DOMENICA	0965347064		serviziofarmaceutico@asprc.it
CALABRIA	A.S.P. VIBO VALENTIA	Profitti	Angelica	3666197944		angelica.profiti@aspvv.it
CALABRIA	AZ.OSP.BIANCHI MELACRINO MORELLI	FILLORAMO	MARIA CONCETTA			filloramo.cetty@libero.it
CALABRIA	AZ.OSPEDALIERA PUGLIESE CIACCIO	saullo	francesca	3384020849		fsaullo@aocz.it
CALABRIA	AZIENDA OSPEDALIERA MATER DOMINI	ESPOSITO	STEFANIA	09613697633	09613697210	s.esposito@materdominiaou.it
CAMPANIA	CENTRO REGIONALE	Capuano	Annalisa			annalisa.capuano@unicampania.it
CAMPANIA	A.O.SANTOBONO-PAUSILIPON	Margiotta	Giovanna	0812205793	0812205793	g.margiotta@santobonopausilipon.it
CAMPANIA	A.S.L. NAPOLI 1 CENTRO	Venturelli	Adele	0812549580	0812549031	ufficio.farmacovigilanza@aslnapoli1centro.it
CAMPANIA	A.S.L. NAPOLI 2 NORD	Rostan	Stefania	08118840326		stefania.rostan@aslnapoli2nord.it
CAMPANIA	A.S.L. NAPOLI 3 SUD	MANCANIELLO	CAROLINA	3476165159	0818223615	c.mancaniello@aslnapoli3sud.it
CAMPANIA	AZIENDA OSPEDALIERA R.N. DEI COLLI	SPATARELLA	MICAELA			micaela.spatarella@ospedaledicollit.it
CAMPANIA	AZIENDA OSPEDALE G.RUMMO	Polichetti	Giuliano	082457264		giuliano.polichetti@aornsanpio.it
CAMPANIA	AZIENDA OSPEDALIERA A. CARDARELLI	AIEZZA	MARIA LUISA	0817472553		marialuisa.aiezza@aocardarelli.it
CAMPANIA	AZIENDA OSPEDALIERA DI CASERTA	DELLO STRITTO	ANNA	0823-232174	0823-232098	anna.dellostritto@aorncaserta.it
CAMPANIA	AZIENDA OSPEDALIERA S.G. MOSCATI	AMBROSONE	RITA	0825203920		rita.ambrosone@aornmoscati.it
CAMPANIA	AZIENDA SANITARIA LOCALE BENEVENTO	SCARANO	CINZIA	0824 323735		cinzia.scarano@aslbenevento1.it
CAMPANIA	AZIENDA SANITARIA LOCALE AVELLINO	chieffo	loreta	0825292190	0825292188	lchieffo@aslavellino.it
CAMPANIA	AZIENDA SANITARIA LOCALE CASERTA	CAPUANO	ANNA LISA SETTIMIA	0823891327	0823891331	annalisa.capuano@aslcaserta.it
CAMPANIA	AZIENDA SANITARIA LOCALE SALERNO	DE PAOLA	CARMELA MARIA	0974711187	0974711724	c.depaola@aslsalerno.it
CAMPANIA	AZIENDA UNIVERSITARIA POLICLINICO NAPOLI	Capuano	Annalisa			annalisa.capuano@unicampania.it
CAMPANIA	FONDAZIONE S.MAUGERI IRCCS - CAMPOLI M.T	VALENTE	VALERIO	0824909660	0824909663	valerio.valente@icsmaugeri.it
CAMPANIA	ISTITUTO NAZ. TUMORI FONDAZIONE PASCALE	D'ANIELLO	ROBERTA			r.daniello@istitutotumori.na.it

DIRETTIVA EUROPEA

2010/84/UE del 15 dicembre 2010

Comma 20 art.1, riscrive il titolo IX dedicato alla FV

“ Il sistema di farmacovigilanza va utilizzato per raccogliere informazioni sui rischi dei medicinali in relazione alla salute dei pazienti o alla salute pubblica. Le informazioni si riferiscono in particolare agli effetti collaterali negativi negli esseri umani, derivanti dall' utilizzo del medicinale conformemente alle indicazioni contenute nell' autorizzazione all' immissione in commercio e dall' uso al di fuori delle indicazioni in questione, e agli effetti collaterali negativi associati all' esposizione per motivi professionali ”

DIRETTIVA EUROPEA

2010/84/UE del 15 dicembre 2010

VIENE AMPLIATO IL CONCETTO DI REAZIONE AVVERSA

Informazioni su effetti collaterali negativi del medicinale

- da utilizzo conformemente alle indicazioni
- da utilizzo al di fuori delle indicazioni
- da esposizione per motivi professionali

1. Nuova definizione di Reazione Avversa

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

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

Ma restano i principi per cui:

- Si segnala di fronte ad un effetto collaterale negativo osservato (descrizione-campo scheda)
- È sufficiente il sospetto di correlazione del farmaco con l'evento avverso osservato

DIRETTIVA EUROPEA

2010/84/UE del 15 dicembre 2010

Art. 102 (Regolamento 1235/2010)

“ Gli Stati membri:

a) adottano tutte le misure adeguate per incoraggiare pazienti, medici, farmacisti ed altri professionisti del settore sanitario a segnalare sospetti effetti collaterali negativi alle autorità nazionali competenti; ai fini di tali obiettivi, se necessario, possono essere coinvolte le organizzazioni che rappresentano i consumatori, i pazienti e i professionisti del settore sanitario;

b) facilitano le segnalazioni dei pazienti offrendo loro formati alternativi di segnalazione oltre a quelli via Internet

c) garantiscono che al pubblico vengano fornite tempestivamente le informazioni importanti sui problemi di farmacovigilanza attinenti all'uso di un medicinale;”

DIRETTIVA EUROPEA

2010/84/UE del 15 dicembre 2010

(Regolamento 1235/2010)

Art. 106

Trasparenza e comunicazioni

Ogni Stato membro istituisce e mantiene un portale web nazionale dei medicinali, collegato al portale web europeo dei medicinali istituito a norma dell'articolo 26 del regolamento (CE) n. 726/2004.

QUINDI:

Gli stati membri

- Possono coinvolgere le organizzazioni che rappresentano i consumatori, i pazienti e gli operatori sanitari;
- facilitano le segnalazioni dei pazienti
- Garantiscono una informazione trasparente e completa al pubblico in materia di sicurezza dei medicinali
- Possono stabilire specifici obblighi per i medici, i farmacisti e gli altri operatori sanitari

DECRETO MINISTERIALE

Del 30 aprile 2015



La Direttiva 2010/84/UE è stata recepita nel nostro ordinamento Dal Decreto del Ministero della Salute 30 Aprile 2015.

Trasparenza e rafforzamento sistemi di farmacovigilanza

Obblighi del titolare AIC

Art.2

Vengono aggiornati i contenuti della domanda di autorizzazione da presentare ad AIFA:

- *Dati responsabile del proprio RLFV*
- *Piano di gestione del rischio*
- *Rapporti periodici sulla sicurezza del farmaco (PSUR)*

DECRETO MINISTERIALE

Del 30 aprile 2015

La Direttiva 2010/84/UE è stata recepita nel nostro ordinamento Dal Decreto del Ministero della Salute 30 Aprile 2015.

Trasparenza e rafforzamento sistemi di farmacovigilanza

Obblighi di AIFA

Art.4 e 5

Rendere pubblici attraverso portale AIFA :

- *Rapporto valutazione test farmacologici preclinici*
- *RCP del prodotto*
- *Fogli illustrativi*
- *Piani di gestione del rischio*
- *Fornire un elenco di farmaci soggetti a monitoraggio aggiuntionale*

DECRETO MINISTERIALE

Del 30 aprile 2015

FARMACI SOTTOPOSTI A MONITORAGGIO ADDIZIONALE

Il triangolino nero

FARMACI CHE LO DOVRANNO RIPORTARE



105

medicinali per cui sarà necessaria
una sorveglianza extra
(per possibili reazioni avverse)

OBBLIGATORIETÀ



Dall'autunno 2013



LE CATEGORIE



Farmaci autorizzati dopo l'1 gennaio 2011
che contengono nuovi principi attivi

Farmaci biologici per cui c'è una limitata
esperienza dopo la messa in commercio

Farmaci con approvazione condizionata
o approvati in circostanze eccezionali

Farmaci per cui l'azienda autorizzata
all'immissione in commercio deve effettuare
studi di sicurezza post-autorizzazione

ANSA-CENTIMETRI

DECRETO MINISTERIALE

Del 30 aprile 2015

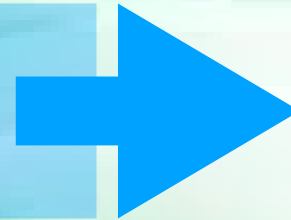
La Direttiva 2010/84/UE è stata recepita nel nostro ordinamento Dal Decreto del Ministero della Salute 30 Aprile 2015.

Trasparenza e rafforzamento sistemi di farmacovigilanza

Obblighi di AIFA

Coinvolgere sempre più segnalatori (pazienti e operatori sanitari)

*Con scheda di segnalazione già dal 2003
On line mediante VIGIFARMACO*



Dal **2022**

- Nuova scheda segnalazione
- Non più presente VIGIFARMACO

DECRETO MINISTERIALE

Del 30 aprile 2015

La Direttiva 2010/84/UE è stata recepita nel nostro ordinamento Dal Decreto del Ministero della Salute 30 Aprile 2015.

Trasparenza e rafforzamento sistemi di farmacovigilanza

Obblighi di AIFA e titolare AIC

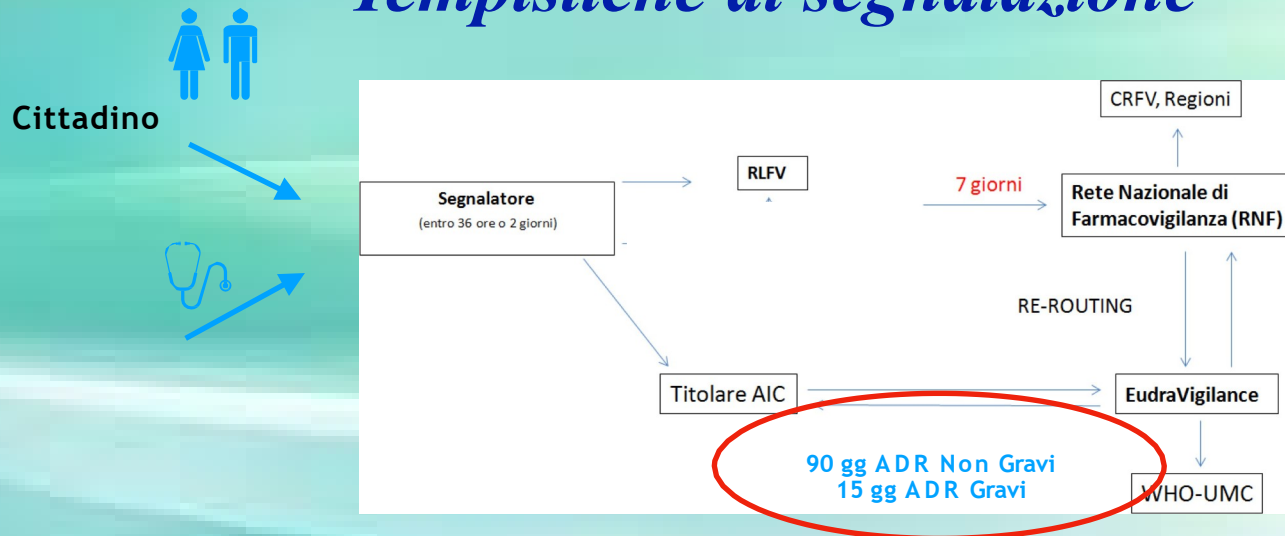
Registrare e trasmettere per via elettronica , alla banca dati Eudravigilance, le informazioni sulle sospette ADR seguendo Le tempistiche previste dalla normativa europea

DECRETO MINISTERIALE

Del 30 aprile 2015

La Direttiva 2010/84/UE è stata recepita nel nostro ordinamento
Dal Decreto del Ministero della Salute 30 Aprile 2015.

Tempistiche di segnalazione



DECRETO MINISTERIALE

Del 30 aprile 2015

La Direttiva 2010/84/UE è stata recepita nel nostro ordinamento Dal Decreto del Ministero della Salute 30 Aprile 2015.

Trasparenza e rafforzamento sistemi di farmacovigilanza

Novità in EMA

Istituzione all'interno di EMA del Comitato di Valutazioni dei rischi Per la Farmacovigilanza , il PRAC composto da personale altamente Qualificato. Monitora in modo continuativo la sicurezza dei farmaci e formula raccomandazioni al Comitato dei Medicinali per uso Umano e al gruppo di Coordinamento (Coordination Group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human - CMDh) riguardo le questioni attinenti alla FV e il sistema di gestione dei rischi; spetterà poi alle Agenzie e alle Autorità competenti recepirle e attuarle nei loro sistemi, potendo anche decidere diversamente con obbligo però di motivazione.

22 giugno 2022

Nascita della NUOVA Rete di farmacovigilanza



La nuova RNF sostituisce di fatto la vecchia piattaforma per la segnalazione on- line Vigifarmaco.

*Nasce in virtù del processo di **adeguamento** della vecchia RNF al formato standard internazionale **ISO Individual Case Safety Report (ICSR) ICH E2B (R3)**, previsto dall'art.26(2)(a) del Regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012.*

*Caratterizzata da **funzioni avanzate** per la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse in modo da garantire una sempre più accurata valutazione del profilo di sicurezza dei medicinali.*

Nascita della NUOVA Rete di farmacovigilanza

Dal 24 al 26 maggio 2022 è stata presentata a Roma tramite un corso di formazione a cui hanno partecipato, sia in presenza che in streaming, oltre

500 Responsabili di Farmacovigilanza e loro collaboratori operanti presso le Regioni, i Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV), le Aziende Ospedaliere (AO), gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) e le Aziende Sanitarie Locali (ASL).



Nascita della NUOVA Rete di farmacovigilanza

*Oltre alla nomina del Responsabile Locale di Farmacovigilanza (RLFV) o Responsabile di Farmacovigilanza per l'Azienda farmaceutica, potrà essere designata anche la figura del **Deputy** (Figura 2) per supportare il RLFV nella gestione delle segnalazioni di reazioni avverse e/o farne le sue veci in caso di assenza temporanea.*

*E' stata istituita, inoltre, la figura degli “**Approvatori Utenti della Regione o della Provincia Autonoma o dell'Azienda farmaceutica**” che hanno la responsabilità di abilitare o disabilitare all'uso della RNF gli utenti afferenti alle strutture sanitarie di propria competenza territoriale, quali ASL, AO, IRCCS, CRFV e Regioni, o alla propria Azienda.*

Dal 22 giugno 2022 è disponibile sul sito di AIFA la NUOVA SCHEDA DI SEGNALAZIONE:

- **Scheda ON LINE per l' operatutore sanitario**
- **Scheda ON LINE per il cittadino**

Oltre, ovviamente, alla scheda cartacea in pdf

Ricapitolando

Chi segnala: operatori sanitari : medici medicina generale, pediatri, specialisti, farmacisti, infermieri,

Come si segnala: compilando la scheda ed inviandola tempestivamente al Responsabile di Farmacovigilanza Aziendale oppure accedendo direttamente on line sul sito dell'AIFA.

UN INVITO IMPORTANTE !

Nel quotidiano rapporto con il paziente tenere in considerazione la possibilità di reazioni avverse a farmaci ed in caso di **sospetto**, compilare la scheda ed inviarla al Responsabile Aziendale di Farmacovigilanza oppure Compilando la scheda online sul sito AIFA.



La segnalazione spontanea non deve essere percepita
come un obbligo burocratico, piuttosto come un
dovere deontologico.

Rappresenta un utile strumento per migliorare le
conoscenze sulla sicurezza nell' utilizzo dei farmaci

8. Portale web nazionale

- L'AIFA sviluppa e aggiorna la sezione dedicata ai medicinali, presente sul proprio portale web, collegata al portale web europeo dei medicinali istituito a norma dell'articolo 26 del Regolamento (CE) n. 726/2004.
- Sul proprio portale web, l'AIFA mette a disposizione del pubblico almeno i seguenti elementi:
 - a) **rapporti di valutazione** pubblici, unitamente a una loro sintesi;
 - b) **riassunti delle caratteristiche del prodotto** e fogli illustrativi;
 - c) **riassunti dei piani di gestione del rischio** per i medicinali autorizzati a norma del presente decreto;
 - d) **elenco dei medicinali di cui all'articolo 23** del Regolamento (CE) n. 726/2004;
 - e) **informazioni sulle diverse modalità per la segnalazione** di sospette reazioni avverse dei medicinali alle autorità competenti sul territorio nazionale da parte degli operatori sanitari e dei pazienti, compresi i **moduli con maschera web di inserimento dati**, di cui all'articolo 25 del Regolamento (CE) n. 726/2004.

Articolo 23

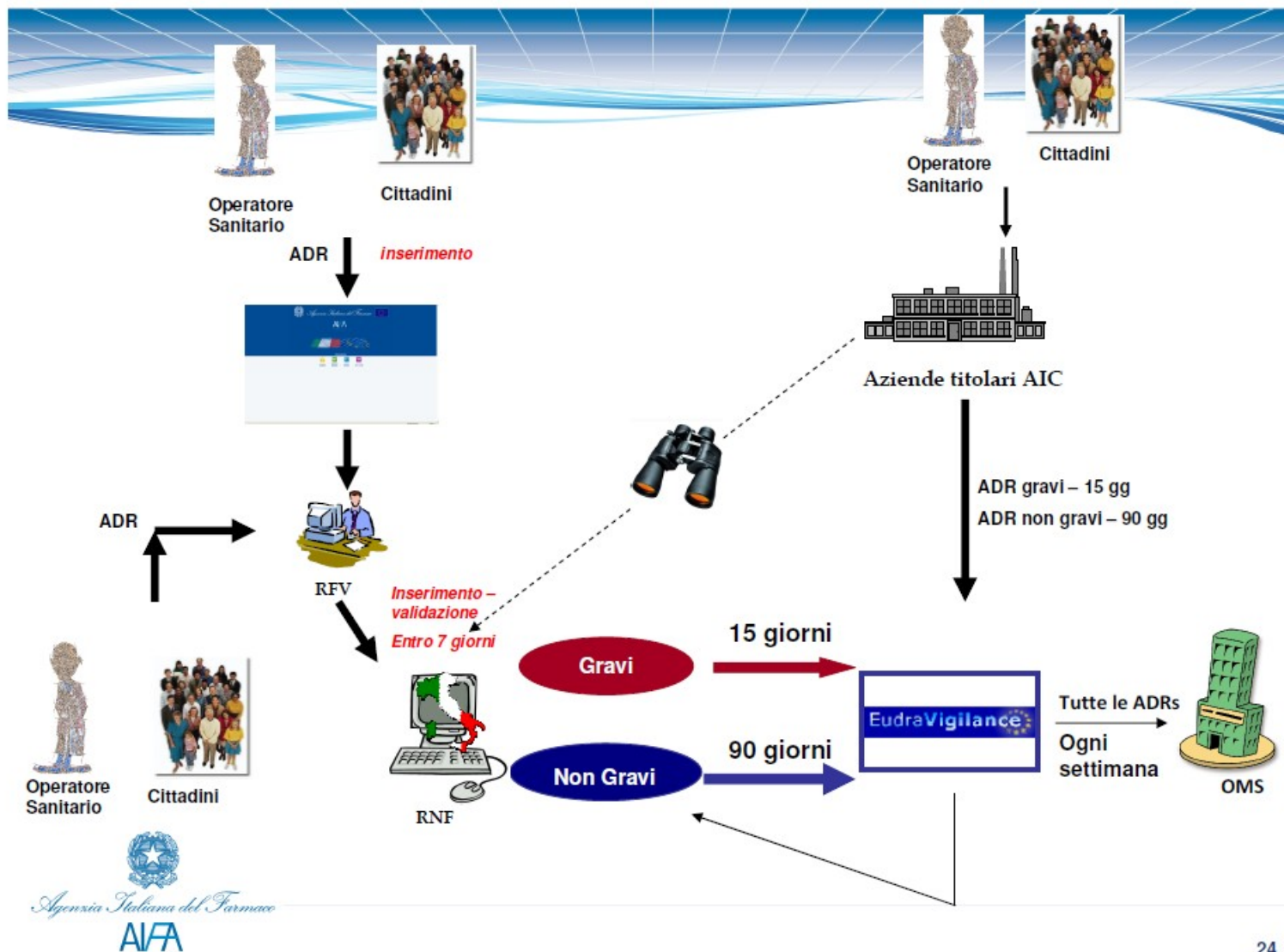
In collaborazione con gli Stati membri l'agenzia redige, conserva e pubblica un elenco dei medicinali che sono soggetti a monitoraggio addizionale.

Detto elenco contiene il nome e le sostanze attive di:

- a) medicinali autorizzati nell'Unione che contengono una nuova sostanza attiva che, al 1 gennaio 2011, non era contenuta in alcun medicinale autorizzato nell'Unione;
- b) medicinali biologici non contemplati dalla lettera a) autorizzati dopo il 1 gennaio 2011;
- c) medicinali autorizzati ai sensi del presente regolamento, alle condizioni di cui all'articolo 9, paragrafo 4, lettera c ter), all'articolo 10 bis, paragrafo 1, primo comma, lettera a), all'articolo 14, paragrafo 7 o 8;
- d) medicinali autorizzati ai sensi della direttiva 2001/83/CE, alle condizioni di cui all'articolo 21 bis, primo comma, lettere b) e c), all'articolo 22 o all'articolo 22 bis, paragrafo 1, primo comma, lettera a), della stessa.

9. Elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale

- L'elenco contiene un link elettronico alle informazioni sui prodotti e al riassunto del piano di gestione dei rischi
- L'EMA elimina un medicinale dall'elenco cinque anni dopo la data di riferimento dell'Unione di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 5, della Direttiva 2001/83/CE
- Tuttavia, la Commissione o la competente autorità nazionale, se del caso, previa raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, possono prorogare detta scadenza
- Per i medicinali compresi in tale elenco, il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglietto illustrativo contengono la dicitura "Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale". Tale dicitura è preceduta da un simbolo nero scelto dalla Commissione previa raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza entro il 2 gennaio 2012 ed è seguita, se del caso, da una specifica nota esplicativa standard.



Il Processo di Farmacovigilanza

Segnalazione: Raccolta delle segnalazioni di eventi avversi.

Analisi dei dati: Esame delle segnalazioni per identificare segnali di rischio.

Valutazione del rischio: Determinare la gravità, la probabilità e l'impatto del rischio.

Gestione del rischio: Implementazione di misure per minimizzare o eliminare il rischio (modifiche al dosaggio, alla prescrizione, o al farmaco stesso).

Comunicazione del rischio: Diffusione delle informazioni relative al rischio attraverso avvisi, aggiornamenti etichettature, e campagne educative.

Gestione del rischio

La gestione del rischio farmacologico è il processo che implica la **riduzione, il controllo e la prevenzione** dei rischi associati all'uso di un farmaco. Questo processo avviene attraverso una serie di **strategie e misure operative** volte a minimizzare la probabilità di danni ai pazienti.

Il sistema di gestione del rischio è stato introdotto nella legislazione europea nel 2004, ma il Piano di gestione del Rischio (Risk Management Plan, RMP), trova la sua contestualizzazione regolatoria nel 2012 con l'entrata in vigore della nuova legislazione che lo ha reso obbligatorio per ogni nuova autorizzazione all'immissione in commercio. Il Modulo V delle Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP) è la linea guida di riferimento.

Gli obiettivi del RMP secondo il Regolamento di Esecuzione n.ro 520/2012 sono:

- Identificare il profilo di sicurezza di un medicinale
- Indicare come caratterizzare ulteriormente il suddetto profilo
- Descrivere le misure per prevenire o minimizzare i rischi, inclusa una valutazione dell'efficacia di tali interventi
- Indicare gli eventuali obblighi post-autorizzativi che sono stati imposti come condizione all'AIC (PASS, PAES)

Le **strategie di gestione del rischio** sono articolate in più fasi e si basano su dati ottenuti dalle segnalazioni di eventi avversi, studi clinici, e osservazioni post-marketing. Le principali fasi della gestione del rischio sono:

Identificazione del rischio: Analisi dei segnali di rischio e degli effetti avversi noti per ogni farmaco.

Valutazione del rischio: Determinazione della gravità e della probabilità del rischio, nonché della sua rilevanza clinica.

Mitigazione del rischio: Attuazione di misure per ridurre il rischio identificato, come la limitazione dell'uso del farmaco o il monitoraggio attivo dei pazienti.

Monitoraggio del rischio: Continuo monitoraggio degli eventi avversi e aggiornamento delle informazioni sul farmaco.

Piano di gestione del rischio (RMP): Un documento che definisce le azioni da intraprendere per minimizzare i rischi. Include strategie di sorveglianza, piani di gestione degli eventi avversi e informazioni per i professionisti sanitari.

Esistono vari strumenti per la gestione del rischio, che includono:

Piano di gestione del rischio (RMP):

L'RMP è obbligatorio per i farmaci con rischi noti o potenziali significativi, specialmente quelli con effetti collaterali gravi.

Contiene strategie di sorveglianza, misure preventive, strategie educative, azioni correttive, e modifiche ai foglietti illustrativi.

Piani di minimizzazione del rischio:

Per alcuni farmaci, è necessario implementare piani speciali per ridurre i rischi, ad esempio limitando l'uso solo a determinati pazienti (es. pazienti con patologie specifiche) o implementando monitoraggi periodici per l'individuazione precoce di effetti avversi.

Ritiro del farmaco:

In casi estremi, se il rischio è ritenuto inaccettabile, un farmaco può essere ritirato dal mercato o la sua autorizzazione può essere sospesa.

Le misure di minimizzazione del rischio si concentrano sull'adozione di strategie preventive, che includono:

Restrizioni sul trattamento: Limitare l'uso di un farmaco a determinate categorie di pazienti che hanno un rischio minore di effetti avversi (es. evitare l'uso in pazienti con determinate comorbidità).

Monitoraggio attivo: Prevedere follow-up periodici o esami specifici per rilevare eventuali segni di effetti avversi.

Educazione dei professionisti sanitari: Garantire che i medici, i farmacisti e gli altri operatori sanitari siano ben informati sui potenziali rischi del farmaco e su come gestirli.

MINISTERO DELLA SALUTE e GESTIONE DEL RISCHIO CLINICO



Il Ministero Della Salute ha avviato un programma molto articolato per affrontare la gestione del Rischio Clinico.

Le aree prioritarie di intervento sono:

- Monitoraggio e analisi di Eventi Avversi in particolar modo Eventi Sentinella.
- Implementazione di politiche di formazione mediante elaborazione di guide per il coinvolgimento di cittadini, pazienti e utenti.
- Costituzione di team per la gestione del rischio clinico.
- Verifiche ispettive tramite Unità di Crisi.
- Elaborazione di raccomandazioni.

Cosa sono le raccomandazioni ministeriali?

Scopo di queste Raccomandazioni è quello di offrire agli operatori sanitari informazioni su condizioni particolarmente pericolose, che possono causare gravi e fatali conseguenze ai pazienti.

Esse si propongono di aumentare la consapevolezza del potenziale pericolo di alcuni eventi, indicando le azioni da intraprendere per ridurre gli errori.

Il Ministero della Salute sta sviluppando un sistema di allerta per quelle condizioni cliniche ad elevato rischio di errore, con l'obiettivo di:

- Mettere in guardia gli operatori sanitari riguardo alcune procedure potenzialmente pericolose;
- Fornire strumenti efficaci per mettere in atto azioni che siano in grado di ridurre i rischi;
- Promuovere l'assunzione di responsabilità da parte degli operatori per favorire il cambiamento di sistema.



Raccomandazioni Ministeriali

7	Prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica <i>In corso di aggiornamento</i>	Marzo 2008	All.1 alla raccomandazione 7 - Prima implementazione con i risultati dell'indagine 2009 (pdf, 3 Mb) All.2 alla raccomandazione 7 - Seconda implementazione con i risultati dell'indagine 2011 (pdf, 2 Mb) All.3 alla raccomandazione 7 (pdf, 80 Kb)
6	Prevenzione della morte materna correlata al travaglio e/o parto	Marzo 2008	All.1 alla raccomandazione 6 - Integrazione (pdf, 125 Kb) All.2 alla raccomandazione 6 (doc, 175 Kb)
5	Prevenzione della reazione trasfusionale da incompatibilità ABO	Gennaio 2020 (prima edizione Marzo 2008)	
4	Prevenzione del suicidio di paziente in ospedale	Marzo 2008	All. 1 alla raccomandazione 4 (doc, 175 Kb)
3	Corretta identificazione dei pazienti, del sito chirurgico e della procedura	Marzo 2008	All.1 alla raccomandazione 3 - Le 5 fasi per garantire la corretta identificazione (pdf, 90 Kb) All.2 alla raccomandazione 3 - Checklist (pdf, 60 Kb) All.3 alla raccomandazione 3 (doc, 160 Kb)
2	Prevenire la ritenzione di garze, strumenti o altro materiale all'interno del sito chirurgico	Marzo 2008	All.1 alla raccomandazione 2 (doc, 165 Kb)
1	Corretto utilizzo delle soluzioni concentrate di Cloruro di Potassio - KCL- ed altre soluzioni concentrate contenenti Potassio	Marzo 2008	-

19	Raccomandazione per la manipolazione delle forme farmaceutiche orali solide	Novembre 2019	-
18	Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia conseguenti all'uso di abbreviazioni, acronimi, sigle e simboli	Settembre 2018	-
17	Raccomandazione per la riconciliazione farmacologica	Dicembre 2014	-
16	Raccomandazione per la prevenzione della morte o disabilità permanente in neonato sano di peso>2500 grammi non correlata a malattia congenita	Aprile 2014	-
15	Morte o grave danno conseguente a non corretta attribuzione del codice triage nella Centrale operativa 118 e/o all'interno del Pronto soccorso	Febbraio 2013	All. 1 alla raccomandazione 15 (doc, 30 Kb) All.2 alla raccomandazione 15 (doc, 180 Kb)
14	Prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici <i>In corso di aggiornamento</i>	Novembre 2012	-
13	Prevenzione e gestione della caduta del paziente nelle strutture sanitarie	Novembre 2011	All. 1 alla raccomandazione 13 (doc, 176 Kb)
12	Prevenzione degli errori in terapia con farmaci "Look-alike/sound-alike" <i>In corso di aggiornamento</i>	Agosto 2010	All. 1 alla raccomandazione 12 (pdf, 88 Kb)
11	Morte o grave danno conseguenti ad un malfunzionamento del sistema di trasporto (intraospedaliero, extraospedaliero)	Gennaio 2010	All. 1 alla raccomandazione 11 (doc, 178 Kb)
10	Prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati	Settembre 2009	All. 1 alla raccomandazione 10 (doc, 180 Kb)
9	Prevenzione degli eventi avversi conseguenti al malfunzionamento dei dispositivi medici/apparecchi elettromedicali <i>In corso di aggiornamento</i>	Aprile 2009	All. 1 alla raccomandazione 9 (doc, 100 Kb)
8	Prevenire gli atti di violenza a danno degli operatori sanitari <i>In corso di aggiornamento</i>	Novembre 2007	All. 1 alla raccomandazione 8 (doc, 100 Kb)

Raccomandazione ministeriale 1, marzo 2008

Corretto utilizzo delle soluzioni concentrate di Cloruro di Potassio - KCL- ed altre soluzioni concentrate contenenti Potassio.

Il **Cloruro di Potassio** - KCl - per via endovenosa può causare **effetti letali** se somministrato in modo **inappropriato**.

Gli errori che più frequentemente si associano all'uso improprio di KCl sono:

- lo scambio di fiala
- la mancata diluizione
- la non corretta preparazione del prodotto da infondere
- l'errata identificazione del paziente



Obiettivo: Ridurre il rischio di sovradosaggio accidentale di K derivante dall'uso improprio di soluzioni concentrate di KCl e di altre soluzioni ad elevato contenuto di K, garantendo nel contempo la tempestiva disponibilità del farmaco in caso di bisogno.

Ambiti di applicazione: La presente Raccomandazione si applica alle soluzioni contenenti KCl ed alle altre soluzioni contenenti K per uso e.v. con le seguenti concentrazioni:

1 meq/ml

2 meq/ml

3 meq/ml

Aree critiche di assistenza: Le aree critiche di assistenza sono la Terapia Intensiva e la Rianimazione, l'Unità Coronarica, la Nefrologia, la Cardiocirurgia, la Terapia Intensiva Neonatale, la Sala Operatoria, il Pronto Soccorso ed i Dipartimenti di Emergenza ed altre aree assistenziali individuate dalla programmazione aziendale e regionale, nelle quali è richiesto l'uso urgente del farmaco.

Azioni: Le azioni che devono essere messe in atto nel contesto ospedaliero riguardano i seguenti punti critici:

- 1) **Conservazione** delle soluzioni concentrate di KCl ed altre soluzioni ad elevato contenuto di K;
- 2) **Prescrizione** delle soluzioni concentrate contenenti K;
- 3) **Preparazione** delle soluzioni diluite contenenti K;
- 4) Controllo della **corretta preparazione** ed **utilizzo** delle soluzioni contenenti K;
- 5) **Gestione** del processo di corretto utilizzo delle soluzioni concentrate contenenti K.

Raccomandazione ministeriale 1

4.1 A. Le soluzioni concentrate di KCl e le altre soluzioni ad elevato contenuto di K per uso e.v. devono essere **rimosse**, laddove presenti, **da tutte le scorte di farmaci** ad uso corrente esistenti nei vari **reparti**. La conservazione deve essere limitata esclusivamente alla **farmacia**, alle **aree critiche** e ad altre aree assistenziali, identificate dalla programmazione aziendale e regionale e nelle quali sia richiesto l'uso urgente del farmaco.

B. le soluzioni concentrate devono essere conservate **separate da altri farmaci**, in armadi ove possibile **chiusi** e in contenitori che rechino la **segnalazione di allarme** “*Diluire prima della somministrazione: mortale se infuso non diluito*”

C. Le soluzioni concentrate **non devono essere trasferite** tra le diverse unità operative e tutti gli approvvigionamenti devono essere effettuati direttamente dalla farmacia

4.2 A. Le soluzioni contenenti K per uso e.v. dovrebbero essere **prescritte**, quando le condizioni cliniche lo consentono, in quelle formulazioni commerciali **già diluite e pronte all'uso**.

B. Deve essere assicurata la **tracciabilità**, nella documentazione clinica del paziente, della prescrizione da parte del medico (dose, frequenza e velocità di infusione, firma data e ora).

4.3 A. Laddove le condizioni cliniche del paziente richiedano l'utilizzo di soluzioni con diluizione commercialmente non disponibile, le soluzioni devono essere preparate nella **farmacia ospedaliera**.

B. Quando non sia possibile attenersi al punto A, le soluzioni possono essere preparate direttamente nelle **unità operative**, attenendosi al protocollo scritto aziendale.

4.4 A. Un secondo operatore sanitario dovrebbe sempre controllare, durante la fase di preparazione, la corretta identificazione del prodotto, la dose, la via di somministrazione, la correttezza del calcolo della diluizione rispetto alla prescrizione data, la miscelazione, la corretta etichettatura del prodotto preparato.

B. In fase di somministrazione, il secondo operatore deve verificare l'identità del paziente e la corretta velocità di infusione.

C. L'avvenuta somministrazione deve essere subito registrata in cartella infermieristica riportando dose, via di somministrazione, velocità di infusione, data, ora e firma dell'operatore.

4.5 Nell'ambito ospedaliero, la Direzione aziendale sviluppa procedure specifiche per la corretta gestione del rischio (risk management) associato all'uso di soluzioni concentrate di K, con approccio multidisciplinare, che includano linee-guida, check-list, modulo di richiesta prestampato, modalità specifiche di confezionamento e di identificazione del farmaco e formazione.

La direzione aziendale svolge le seguenti azioni:

A. Identificazione delle aree assistenziali in cui è consentita la conservazione delle soluzioni concentrate contenenti K.

Produzione di una procedura che fornisca indicazioni chiare su:

Appropriata prescrizione;

Modalità di approvvigionamento di soluzioni contenenti K da parte delle unità operative in modo da assicurare, in caso di bisogno, la tempestiva disponibilità del farmaco;

Indicazioni per la conservazione in sicurezza delle soluzioni concentrate di K;

Protocollo scritto per la preparazione delle soluzioni diluite;

Indicazioni per garantire la tracciabilità della prescrizione e della somministrazione;

Monitoraggio delle richieste e dei consumi al fine di valutarne l'appropriatezza d'uso.

Formazione: nell'ambito dei programmi di formazione continua per il personale sanitario coinvolto in attività assistenziali devono essere previsti specifici richiami sui rischi connessi con la conservazione, la prescrizione, la preparazione e la somministrazione delle soluzioni concentrate contenenti K e sulle procedure atte a minimizzare i rischi.

RACCOMANDAZIONE PER LA PREVENZIONE DEGLI ERRORI IN TERAPIA CON FARMACI “LOOK- ALIKE/SOUND-ALIKE”

Tra gli **errori** in terapia quelli più frequenti sono riferiti all'uso dei farmaci cosiddetti “Look-Alike/Sound-Alike” o **LASA**, acronimo utilizzato per indicare quei farmaci che possono essere facilmente scambiati con altri per:

la somiglianza grafica

la somiglianza fonetica del nome

l'aspetto simile delle confezioni

Nomi che si scrivono e/o si pronunciano in modo simile, confezioni simili nelle dimensioni, forma, colore, indicazione del dosaggio e disposizione dei caratteri, possono indurre in errore durante tutte le fasi della gestione del farmaco: in ospedale, sul territorio, nelle Farmacie di comunità, nelle Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA) o presso il domicilio del paziente.

Fattori predisponenti

- la **scarsa conoscenza della problematica** collegata all'uso dei farmaci LASA;
- la **mancaanza di indicazioni** riguardo la gestione dei farmaci LASA;
- il **confezionamento simile** di alcuni farmaci;
- la **conservazione e l'organizzazione** in ordine alfabetico e per forma farmaceutica **senza indicazioni di possibile rischio di scambio**;
- la **scrittura illeggibile** delle prescrizioni;
- l'**eterogeneità** nell'utilizzo di sigle, abbreviazioni e acronimi, non condivisi con altri operatori sanitari;
- la **scarsa conoscenza dei farmaci** di nuova immissione in commercio;
- la **inadeguata comunicazione** tra medici o tra medico ed altri operatori sanitari, o ancora tra medico e caregiver;
- la **mancata verifica**, da parte del medico e/o del farmacista, che il paziente abbia effettivamente compreso la terapia prescritta;
- la **scarsa conoscenza**, da parte dei medici di medicina generale e dei pediatri di famiglia, dei farmaci assunti a domicilio.

Obiettivi

- **Prevenire** gli errori in terapia legati all'uso dei farmaci LASA, sia in ambito ospedaliero che territoriale;
- **Fornire indicazioni** per prevenire lo scambio tra farmaci con somiglianza fonetica e grafica nel nome, nonché somiglianza nella confezione;
- **Sensibilizzare** tutti gli operatori sanitari e i vari attori coinvolti nella gestione del farmaco affinché siano messi in atto tutte le misure preventive per evitare lo scambio di farmaci.

Azioni

La prevenzione degli errori in terapia legati all'uso dei farmaci LASA è attuabile con una **serie di interventi condivisi tra operatori, sanitari e non, coinvolti nella gestione del farmaco** sia in ospedale che sul territorio.

Conservazione

Disporre separatamente, sia in Farmacia che in reparto, nonché negli ambulatori, quei farmaci con nomi e/o confezionamento simili oppure evidenziarne la somiglianza, utilizzando metodi e strumenti (anche contrassegni supplementari, codici colore, “allerte”) purché condivisi tra Farmacia e reparti e diffusi dalla Direzione sanitaria.

Prescrizioni

Evitare le richieste verbali o telefoniche. Se ciò fosse necessario, e solo in caso di urgenza, ripetere chiaramente e fare lo spelling, lettera per lettera, il nome del farmaco o del principio attivo e il dosaggio;

Precisare la forma farmaceutica e la via di somministrazione;

Evitare l'uso di abbreviazioni;

Preferire la scrittura in stampatello, soprattutto se non è presente la prescrizione informatizzata;

- **Informazioni**
- **In fase di dimissione fornire ai pazienti le informazioni** (anche per iscritto e possibilmente in stampatello), **relative ai farmaci in terapia domiciliare** riguardo a:
 - interazioni (incluso con alimenti),
 - modalità di assunzione,
 - conservazione,
 - controindicazioni,
 - effetti collaterali,
 - precauzioni d'uso.
- **Favorire una comunicazione trasparente con il paziente o i suoi familiari,** oppure con chi se ne prende cura, per renderli consapevoli della terapia e della possibilità di errore con l'uso dei farmaci LASA, usando sempre un linguaggio semplice.

Esempi farmaci LASA

FARMACO 1	FARMACO 2	SIMILITUDINE NOME		SIMILITUDINE CONFEZIONE					
				PRINCIO ATTIVO DIVERSO		PRINCIPIO ATTIVO UGUALE			
		FONETICA	GRAFICA	AZ. DIVERSA	AZ. UGUALE	AZIENDA UGUALE	DOSAGGIO DIVERSO	AZIENDE DIVERSE	DOSAGGIO UGUALE
ZIRTEC 10 MG CPR	CONTRAMAL 50 MG CPR			✓					
GLUCOSIO 5% 10 ML FL	GLUCOSIO 20% 10 ML FL					✓			
ALKERAN 2 MG CPR	LEUKERAN 2 MG CPR	✓	✓		✓				



Raccomandazione ministeriale 17, dicembre 2014



Obiettivo della Raccomandazione è la prevenzione degli errori in terapia nei momenti in cui il paziente viene ricoverato o dimesso o trasferito tra 5 reparti della stesso ospedale o ad altra struttura ospedaliera o extraospedaliera (territoriale). La procedura individua una prima fase (Ricognizione) di raccolta di dati che riguardano il paziente e i medicinali assunti, etici, Senza Obbligo di Prescrizione (SOP), Over the Counter (OTC), nonché gli omeopatici, gli integratori, i fitoterapici, l'eventuale assunzione di alcool, l'uso di droghe e l'abitudine al fumo... (Per facilitare la Ricognizione, è importante il confronto con l'eventuale lista dei medicinali, redatta dal medico di medicina generale, che dovrebbe essere sempre esibita ogni volta che il paziente effettua una visita o accede ad una struttura sanitaria per cura.

In caso di dubbio su quanto riferito dal paziente o da un suo familiare/caregiver, deve essere contattato il medico curante o la struttura sanitaria che ha avuto precedentemente in carico l'assistito lasciandone traccia sulla cartella clinica)

ed una seconda fase (Riconciliazione) che prevede il confronto tra la terapia seguita e quella che si vuole impostare (Per il ruolo che riveste all'interno della struttura sanitaria e per le conoscenze specifiche che gli derivano dalla professione, il farmacista supporta il medico sia nella fase di Ricognizione sia nella fase di Riconciliazione).

Il database cartaceo deve poter essere trasferito su supporto informatico, secondo tracciati record definiti e concordati, anche con lo scopo di alimentare il Fascicolo Sanitario Elettronico (*storia terapeutica del paziente*)

Raccomandazione ministeriale 18, settembre 2018

Azioni

Gli errori conseguenti all'uso di abbreviazioni, acronimi, sigle e simboli possono interessare tutte le fasi di gestione del farmaco in ospedale e sul territorio. Una brutta grafia, ad esempio, può rendere difficile la comprensione di una prescrizione e causare errori nella dispensazione e nella somministrazione di una terapia farmacologica. La prescrizione, tuttavia, risulta essere particolarmente critica, soprattutto la prescrizione verbale (compresa quella telefonica), che sebbene sconsigliata, viene tuttora utilizzata in alcune situazioni di emergenza/urgenza.

4.1. Standardizzazione di abbreviazioni, acronimi, sigle e simboli. In accordo con le disposizioni adottate a livello nazionale in tema di gestione del rischio clinico, oltre alle indicazioni per la corretta prescrizione (completezza dei dati riferiti a data, paziente, farmaco, prescrittore, tracciabilità, responsabilità) occorre mettere in atto diversi interventi per standardizzare abbreviazioni, acronimi, sigle e simboli, che devono riguardare:

- le prescrizioni delle terapie farmacologiche, comunque redatte (scritte a mano, prestampate, elettroniche) con particolare attenzione a quelle pediatriche. In caso di scrittura a mano è necessario usare lo stampatello. Sono comprese le prescrizioni verbali (anche quelle telefoniche) permesse in determinate situazioni purché disciplinate in apposita procedura aziendale;
- la Scheda unica/Foglio unico di terapia in formato cartaceo e elettronico;

- la Scheda della Riconciliazione farmacologica in formato cartaceo e elettronico;
- la documentazione sanitaria utilizzata e prodotta durante le varie fasi di gestione del farmaco in ospedale e sul territorio inclusa la lettera di dimissione;
- le etichette utilizzate per le formulazioni galeniche, le preparazioni dei farmaci iniettabili, le miscele di nutrizione parenterale totale;
- la redazione dei Piani terapeutici;
- le istruzioni scritte per il paziente sulla gestione della terapia farmacologica, comprese quelle fornite dal Medico di medicina generale e dal Farmacista di comunità.

4.1.1. Procedure, Protocolli e modalità operative.

.....In particolare:

- a)** scrivere il nome del principio attivo per esteso (alcune abbreviazioni possono essere collegate a più farmaci dal nome simile) ed evitare sia gli acronimi (e nel caso si usino accompagnarne la descrizione come ad esempio 5-FU, 5-Fluoro Uracile) sia le formule chimiche...
- b)** lasciare uno spazio tra nome e il dosaggio, in modo particolare per quei nomi (anche commerciali se ammessi nella procedura aziendale) che finiscono in l (elle) per evitare interpretazioni errate (ad esempio, Inderal 40 mg al posto di Inderal40mg che potrebbe essere confuso con Inderal 140 mg);
- c)** lasciare uno spazio tra il dosaggio e l'unità di misura (ad esempio, 10 mg e non 10mg in quanto la lettera m (emme) potrebbe essere confusa con lo zero;
- d)** usare per esteso "Unità" al posto di "U" e "unità" al posto di "u" nella scrittura manuale;
- e)** esprimere il dosaggio/superficie corporea come quantità totale del farmaco;
- f)** evitare sigle relative alla modalità d'azione, a meno che le stesse non siano riportate nella confezione del farmaco e ammesse nella procedura aziendale (ad esempio, SR=slow release) altrimenti si può specificare il significato tra parentesi;
- g)** usare i numeri arabi (ad esempio, 1, 2, 5, 10, 100, 500, 1.000) e non quelli romani (ad esempio, I, II, V, X, C, D, M);
- h)** non mettere lo zero terminale dopo la virgola per le dosi espresse da numeri interi (ad esempio, scrivere 1 mg invece che 1,0 mg in quanto potrebbe essere confuso con 10 mg);
- i)** scrivere sempre lo zero prima dei decimali inferiori ad un'unità (ad esempio, scrivere 0,5 g invece di ,5 g che può essere erroneamente interpretato come 5 g se non viene letta la virgola) oppure trasformarli (ad esempio, scrivere 500 mg invece che ,5 g che può essere erroneamente interpretato come 5 g se non viene letta la virgola);

- j)** usare il punto per separare i tre zeri delle migliaia o usare parole come 1 milione per favorire la corretta interpretazione (ad esempio, 1000 unità va scritto 1.000 unità, 10000 unità va scritto 10.000 unità);
- k)** specificare chiaramente la posologia evitando indicazioni generiche come “un cucchiaino”, “un misurino;
- l)** evitare schemi posologici ambigui, ma precisare, senza abbreviazioni e sigle, l'esatta periodicità dell'assunzione (ad esempio, “due volte al giorno” ha significato diverso per l'assunzione di un antibiotico da somministrare ad intervalli determinati come “ogni 12 ore” rispetto ad un antiacido da assumere a pranzo e a cena). Evitare sempre la dicitura “al bisogno”;
- m)** indicare, per i prodotti liquidi, la quantità di principio attivo riferita ad un'unità di preparato (ad esempio, mg/ml). Bisogna ricordare che la prescrizione di soluzioni deve consentire di individuare la dose del farmaco per ogni singola somministrazione, la concentrazione e il volume;
- n)** evitare l'uso delle frazioni (ad esempio, $\frac{1}{2}$ compressa ovvero “metà compressa” può essere frainteso con 1 o 2 compresse) e sostituire, ove possibile, il farmaco con altra forma farmaceutica avente il dosaggio necessario;
- o)** scrivere le unità di misura secondo il sistema metrico decimale. Per le misure di capacità viene accettato il litro l (L) e sottomultipli: scrivere, ad esempio, ml o mL e mai cc. Per quanto riguarda le unità di misura del peso, μg (sebbene presente nel sistema metrico decimale) potrebbe essere confondente, come anche mcg, e quindi bisogna scrivere per esteso microgrammi;
- p)** evitare, nella scrittura manuale, i simboli $+$ più; $=$ uguale; $\leq$ minore o uguale; $\geq$ maggiore o uguale, in quanto possono essere confusi con numeri e quindi indicarli con le lettere;
- q)** evitare le abbreviazioni in latino (ad esempio, la dicitura os scambiata per occhio oppure orecchio sinistro) e quelle in lingua inglese;
- r)** per i farmaci in combinazione indicare il dosaggio di ognuno dei principi attivi.
-

Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia conseguenti all'uso di abbreviazioni, acronimi, sigle e simboli

NON SCRIVERE	POTENZIALE PROBLEMA	SCRIVERE
abbreviazioni e formule chimiche per indicare il nome di un farmaco	errata interpretazione dovuta ad esempio all'uso di abbreviazioni simili per indicare farmaci diversi	il nome del principio attivo per esteso e completo
solo l'acronimo per i protocolli di chemioterapia	l'acronimo non accompagnato da spiegazione genera errata interpretazione	tutti i nomi dei principi attivi per esteso con la relativa posologia per i protocolli di chemioterapia
U oppure u <u>se scritto a mano</u>	U (significato unità) può essere erroneamente interpretato come "0" (zero) causando un sovradosaggio di 10 volte ad esempio, 4U può essere interpretato come 40	unità per esteso
una dose che prevede più di tre zeri senza il punto separatore	ad esempio 100000 unità può essere interpretato come 10.000 oppure 1.000.000	il punto per separare i tre zeri oppure usare parole come 1 milione per favorire la corretta interpretazione del numero

i simboli + = ≠ IV <u>se scritti a mano</u>	i simboli possono essere interpretati come numeri ad esempio + (con significato più, e) può essere erroneamente interpretato come 4	più, e uguale minore o uguale maggiore o uguale
cc ossia centimetro cubo	cc può essere confuso con lo zero	ml (accettato mL)
µg ossia microgrammo <u>se scritto a mano</u>	µg può essere erroneamente interpretato come mg (milligrammo) causando sovradosaggi	microgrammo per esteso
lo zero dopo la virgola ad esempio 1,0 mg <u>per dosi espresse da numeri interi</u>	ad esempio 1,0 mg può essere interpretato come 10 mg	le dosi espresse da numeri interi senza virgola e zero
<u>i decimali inferiori</u> ad un'unità senza lo zero prima della virgola ad esempio ,5g	ad esempio ,5g può essere interpretato come 5 g	lo zero prima della virgola oppure trasformare i <u>decimali inferiori</u> ad una unità ad esempio 0,5 g in 500mg

Comunicazione del Rischio Farmacologico

La **comunicazione del rischio** è un aspetto essenziale della farmacovigilanza, che implica la trasmissione di informazioni sui rischi associati ai farmaci a tutte le parti coinvolte, inclusi i pazienti, i professionisti sanitari e le autorità sanitarie. Una comunicazione chiara, tempestiva e accurata è fondamentale per prevenire eventi avversi e migliorare la sicurezza dei pazienti

La comunicazione del rischio deve coinvolgere i seguenti gruppi:

Professionisti sanitari (medici, farmacisti, infermieri):

I medici e altri operatori sanitari devono essere informati sui rischi legati ai farmaci, sui segnali di eventi avversi e sulle modalità di gestione.

Le **avvertenze** e **precauzioni** devono essere riportate in modo chiaro nelle etichette dei farmaci, nelle linee guida terapeutiche e nelle comunicazioni ufficiali.

Pazienti:

I pazienti devono essere informati sui rischi dei farmaci attraverso il foglietto illustrativo, che deve includere informazioni chiare su effetti collaterali, modalità di utilizzo sicuro e segnali da monitorare.

Autorità sanitarie:

Le autorità sanitarie devono essere tempestivamente informate riguardo a nuovi segnali di rischio o modifiche importanti sulla sicurezza del farmaco.

Le comunicazioni devono includere report aggiornati e documentazione relativa alla valutazione del rischio, alle azioni intraprese e ai cambiamenti nelle autorizzazioni di vendita.

La comunicazione del rischio può avvenire attraverso vari canali e strumenti, a seconda del destinatario:

Avvisi di sicurezza e allerte: Le autorità sanitarie emettono comunicazioni ufficiali come avvisi di sicurezza (Safety Alerts) che vengono diffusi attraverso siti web ufficiali, newsletter e altri canali.

Materiale informativo per i professionisti sanitari: Include brochure, linee guida, lettere informative, e webinar, che spiegano i rischi associati ai farmaci e le modalità di gestione.

Aggiornamenti del foglietto illustrativo: Quando emergono nuovi rischi, il **foglietto illustrativo del farmaco** viene aggiornato per includere nuove controindicazioni, avvertenze e effetti avversi.

Educazione del paziente: Materiali scritti o audiovisivi che spiegano ai pazienti i rischi dei farmaci e le modalità di somministrazione sicura. In alcuni casi, potrebbero essere necessarie consulenze individuali con i pazienti.

Una comunicazione efficace deve seguire alcuni principi fondamentali:

Trasparenza: Le informazioni devono essere chiare, complete e comprensibili, senza nascondere i rischi.

Tempestività: Le informazioni sui rischi devono essere comunicate immediatamente, soprattutto in caso di nuovi segnali di rischio.

Accessibilità: Le informazioni devono essere facilmente accessibili a tutti i destinatari (medici, farmacisti, pazienti).

Accuratezza: Le informazioni devono basarsi su evidenze scientifiche solide e aggiornate.

È essenziale coinvolgere i pazienti nella **gestione del rischio farmacologico**. Le strategie includono:

Informare i pazienti sui potenziali effetti avversi e su come riconoscerli,
Incoraggiare la segnalazione spontanea di eventi avversi da parte dei pazienti,

Monitorare e educare i pazienti a essere consapevoli della propria salute e a seguire le istruzioni relative all'uso sicuro del farmaco.

La **gestione del rischio farmacologico** è un processo continuo che richiede la collaborazione tra medici, farmacisti, autorità sanitarie e pazienti. La comunicazione del rischio è un elemento cruciale che garantisce che tutte le parti coinvolte siano consapevoli dei rischi e in grado di prendere decisioni informate

Es.Medicinali a base di lenalidomide/talidomide - Piano di gestione rischio



A causa dei potenti effetti teratogenici di talidomide/lenalidomide e dei suoi importanti rischi clinici nell'uomo, è stato concordato, tra EMA, AIFA e casa produttrice, un Piano di Gestione del Rischio associato alla terapia con talidomide/lenalidomide.

Questo Piano include:

un Programma di Prevenzione della Gravidanza, che ha lo scopo di minimizzare il rischio di esposizione fetale alla talidomide;

il monitoraggio di altri rischi clinici importanti associati alla terapia con talidomide, come ad esempio la neuropatia periferica e il tromboembolismo;

la distribuzione di materiali educazionali. Questi ultimi comprendono una serie di opuscoli informativi per gli operatori sanitari e per i pazienti, che indicano in modo particolareggiato le misure da adottare per un uso sicuro del medicinale e insistono sull'importanza di essere consapevoli dei rischi associati a talidomide e di come va controllato l'uso del medicinale.

L'adesione del medico prescrittore al Programma di Prevenzione della Gravidanza viene assicurata da un sistema informatico appositamente realizzato all'interno del "Registro dei Farmaci Oncologi sottoposti a Monitoraggio" dell'AIFA. La compilazione delle schede di raccolta dati disponibili sul sito del Registro permette la corretta gestione di tutti gli aspetti legati al paziente e al trattamento, garantendo l'appropriatezza d'uso attraverso il controllo dei requisiti necessari per la dispensazione del farmaco. Il sistema è dinamico e fornisce le informazioni necessarie per la corretta compilazione dei campi e le avvertenze da seguire a seconda delle caratteristiche del paziente (uomo, donna non potenzialmente fertile, donna potenzialmente fertile).

Una volta compilata la scheda anagrafica del paziente e la scheda di diagnosi, che comporta la valutazione di eleggibilità al trattamento, si potrà accedere al modulo di richiesta farmaco. La prescrizione non potrà comunque essere effettuata se la data del test di gravidanza è antecedente di oltre 3 giorni rispetto a quella della prescrizione stessa

Da questa pagina è possibile effettuare il download dei materiali Educazionali Ultimi Approvati.

- Lettere di accompagnamento con indicazioni e posologia
- Manuale per gli Operatori Sanitari
- Checklist per il Programma di Prevenzione della Gravidanza (PPP)
- Manuale per il Paziente
- Scheda Paziente
- Modulo per la segnalazione degli eventi avversi
- Modulo per la segnalazione di gravidanza

Metodi per la valutazione del nesso di causalità



UNIVERSITA' DEGLI STUDI
DELLA BASILICATA

Tre principali categorie:

- 1) Opinioni di esperti, giudizio clinico o introspezione globale
- 2) Algoritmi o metodi di valutazione standardizzata
- 3) Approcci probabilistici

Esempio svedese MPA (7 fattori e 4 categorie: probabile, possibile, non valutabile, improbabile)

- (i) the temporal sequence,
- (ii) previous information on the drug,
- (iii) dose relationship,
- (iv) response pattern to drug,
- (v) rechallenge,
- (vi) alternative aetiological candidates
- (vii) concomitant drugs.

ESEMPIO WHO aspetti clinico-farmacologici del caso e qualità dell'informazione

6 categorie

Causality term	Assessment criteria*
Certain	• Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake • Cannot be explained by disease or other drugs • Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) • Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon) • Rechallenge satisfactory, if necessary
Probable/ Likely	• Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake • Unlikely to be attributed to disease or other drugs • Response to withdrawal clinically reasonable • Rechallenge not required
Possible	• Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake • Could also be explained by disease or other drugs • Information on drug withdrawal may be lacking or unclear
Unlikely	• Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) • Disease or other drugs provide plausible explanations
Conditional/ Unclassified	• Event or laboratory test abnormality • More data for proper assessment needed, or • Additional data under examination
Unassessable/ Unclassifiable	• Report suggesting an adverse reaction • Cannot be judged because information is insufficient or contradictory • Data cannot be supplemented or verified

Limiti:

- Soggettività
- Imprecisione
- Disaccordo tra gli esperti
- Difficile riproducibilità
- Problema di validità

Algoritmi o metodi di valutazione standardizzata

Diagrammi di flusso con domande che operativamente forniscono le indicazioni per arrivare ad un livello di imputabilità

Elementi considerati:

1. intervallo temporale,
2. presenza/assenza di cause alternative,
3. risposta alla sospensione (dechallenge),
4. risposta alla risomministrazione (rechallenge)

Generalmente alle singole risposte corrispondono dei valori prefissati. Il punteggio cumulativo definisce una categoria di causalità, le principali categorie sono:

- Improbabile
- Possibile
- Probabile
- Certo

Limiti:

- A volte le risposte sono formulate in termini “si” o “no” e quindi sono poco flessibili in situazioni intermedie (ad esempio in presenza di dati parziali)
- A volte le risposte richiedono la conoscenza di concentrazioni ematiche di un farmaco, dato che potrebbe essere disponibile per le segnalazioni relative a pazienti ospedalizzati ma non per i casi provenienti da altre fonti
- Rispetto ai giudizi di esperti hanno un maggiore grado di consistenza e riproducibilità, ma nessun algoritmo/metodo è considerato come **GOLD STANDARD** per la presenza di difetti e mancanza di concordanza tra i diversi strumenti

APPROCCI PROBABILISTICI

Esprimono relazione tra la probabilità che un farmaco causi un evento prima o dopo l'acquisizione di determinanti aggiuntivi (relazione temporale, caratteristica paziente, dati clinici)

Limiti:

1. Complessità
2. La probabilità a priori non è costante (es differenti popolazioni)
3. I dati necessari per determinare il quoziente di probabilità non sempre sono disponibili

Casi Studio e Discussione Pratica - Simulazione di un Farmacovigilanza (1)

Un uomo giunse all'osservazione del medico curante per la comparsa da alcuni giorni di sintomatologia caratterizzata da nausea, dispepsia, malessere generale ed astenia.

All'anamnesi patologica prossima risultava che, a causa di un importante ascesso dentale, l'uomo aveva assunto amoxicillina + acido clavulanico circa due settimane prima della comparsa della suddetta sintomatologica.

All'anamnesi patologica remota si documentava la presenza di diabete mellito trattato con metformina ed ipertensione arteriosa trattata con un ACE-inibitore

Per il persistere della sintomatologia e comparsa di prurito, il medico curante consigliò di eseguire esami di routine ematochimici con riscontro di ipertransaminasemia (AST e ALT) ed incremento della fosfatasi alcalina.

Una volta escluse forme di danno epatico su base virale e metabolica, fu posta diagnosi di danno epatico indotto da farmaci (Drug-induced liver injury) in corso di terapia antibiotica (amoxicillina + acido clavulanico).

Il paziente venne successivamente monitorato nel tempo con graduale e progressivo miglioramento del corteo sintomatologico lamentato e normalizzazione laboratoristica degli indici di funzionalità epatica. Il paziente non aveva mai interrotto il trattamento con metformina e con l'ACE-inibitore.

- Nel caso descritto, applicando la scala delle probabilità di Naranjo (1), la correlazione tra esposizione a terapia con amoxicillina + acido clavulanico ed insorgenza della sintomatologia è risultata “probabile” (punteggio 5).

BOX. ALGORITMO DI NARANJO



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

La diagnosi di danno epatico da farmaci è spesso di esclusione. Il criterio cronologico (nesso temporale tra assunzione del farmaco e comparsa delle alterazioni di laboratorio, rapidità di regressione dei dati di laboratorio e/o dei segni clinici con la sospensione del farmaco) così come l'esclusione delle altre possibili cause di danno epatico (virus epatitici, alcool, etc.) risultano assai utili per la definizione diagnostica.

Studi epidemiologici hanno documentato che più di 900 farmaci, tossine e prodotti di erboristeria sono stati segnalati come causa di danno epatico (1,2).

Il meccanismo con cui amoxicillina + acido clavulanico determina epatotossicità è sconosciuto, probabilmente di origine immunoallergica/immunomediata.

Take home message

Il danno epatico farmaco-correlato è un evento relativamente frequente e numerosi sono i farmaci che possono essere imputati. Tuttavia, spesso non viene riconosciuto.

Pertanto, in presenza di un'alterazione dei parametri di funzionalità epatica associata a segni e/o sintomi di epatopatia, gli operatori sanitari devono effettuare una corretta anamnesi farmacologica.

Qualora si sospetti una causa iatrogena, bisogna interrompere immediatamente il trattamento con il farmaco sospettato.

Casi Studio e Discussione Pratica - Simulazione di un Caso di Farmacovigilanza (2)

Una donna di 76 anni si recò dal medico curante per l'insorgenza di astenia e malessere generale e il riscontro di feci picee (melena).

Dall'**anamnesi patologica remota** emerse che la signora affetta da fibrillazione atriale non valvolare (FANV) assumeva da otto mesi rivaroxaban alla dose di 20 mg/die. Inoltre, era affetta da insufficienza cardiaca classe NYHA II e diabete mellito in trattamento insulinico.

Dall'**anamnesi patologica prossima** si documentava una prescrizione di claritromicina (250 mg BID per os) a causa di un'infezione cutanea.

Dagli esami ematochimici fu evidenziata la presenza di anemia (Hb 9,5 g/dl), creatinina sierica 1,4 mg/dl con clearance del creatinina stimata 40 ml/min (range di normalità 90-120 mL/min).

Fu sospeso sia il trattamento con l'antibiotico sia l'anticoagulante.

La gastroscopia documentò la presenza di mucosa diffusamente iperemica con erosioni multiple sanguinanti. Durante l'indagine endoscopica fu eseguita emostasi meccanica.

Nel caso descritto, applicando la scala delle probabilità di Naranjo (1), la correlazione tra esposizione a terapia con rivaroxaban e claritromicina e ed insorgenza della sintomatologia è risultata “probabile” (punteggio 7).

La diagnosi

Gastrite erosiva sanguinante negativa per *Helicobacter pylori* in corso di trattamento con un anticoagulante (rivaroxaban) e claritromicina.

Commento

Il rivaroxaban è un anticoagulante metabolizzato dal CYP3A4, isoenzima la cui attività viene inibita dalla claritromicina.

Inoltre, è importante sapere che la dose di rivaroxaban deve essere aggiustata in base ai valori della clearance della creatinina.

Take Home message

Il possibile rischio di interazioni farmacologiche non deve essere mai sottovalutato dagli operatori sanitari, così come la presenza di patologie concomitanti (es. insufficienza renale) che possono richiedere un aggiustamento del dosaggio dei farmaci.