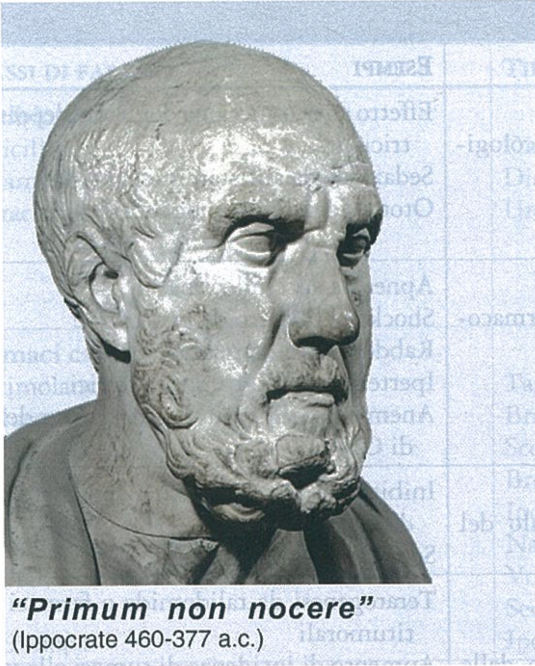




FARMACOVIGILANZA & REAZIONI AVVERSE

Perché serve una farmacovigilanza?

- 5% degli accessi al Pronto Soccorso è dovuto a reazioni avverse da farmaci – ADR (16% nei pazienti anziani);
- 5,1% dei ricoveri ospedalieri è dovuto a ADR;
- Una parte significativa delle reazioni avverse gravi da farmaci sono “nuove”, cioè non riportate nel foglietto illustrativo, e come tali imprevedibili



Le sperimentazioni cliniche condotte ai fini dell'autorizzazione al commercio dei farmaci non sono in grado di identificare tutti i rischi connessi alla loro assunzione

Perché le informazioni derivanti dagli **studi pre-registrativi** non sono sufficienti a delineare il reale profilo di rischio?

- Breve durata
- Numero ristretto di pazienti arruolati
- Popolazione selezionata
- Ambiente non rappresentativo del contesto reale



Contesto ideale per stabilire l'efficacia di una molecola,
ma non altrettanto adatto a valutarne la sicurezza

Confronto tra il numero di pazienti esposti a farmaci (alcuni poi ritirati dal commercio) durante i trial clinici rispetto all'utilizzo reale dopo l'approvazione

Farmaco	N. Pazienti esposti durante la sperimentazione	N. Pazienti esposti post-marketing prima del ritiro del farmaco
Terfenadina	5.000	7.500.000
Fenfluramina	340	6.900.000
Dexfenfluramina	1.200	2.300.000
Mibefradil	3.400	600.000
Bromfenac	2.400	2.500.000

A causa delle ridotte dimensioni del campione di pazienti nei trial clinici, non sempre è possibile osservare tutte le ADR, soprattutto quelle rare. Per tale motivo, un notevole numero di pazienti viene trattato dopo la commercializzazione prima che eventuali gravi ADR siano identificate ed il farmaco sia ritirato dal mercato, come si evince dalla tabella.

La caratterizzazione del profilo di sicurezza di un qualsiasi medicamento non si conclude con la sua approvazione al commercio, ma si deve estendere per tutto il periodo in cui esso viene usato dalla comunità

Molti rischi possono essere ridotti in modo significativo attraverso un uso razionale ed appropriato dei medicinali



Fino all'80% delle ADR sono prevedibili e quindi potenzialmente evitabili

Percentuale di ADR evitabili riportate in alcuni studi

Autore	Riferimento bibliografico	% ADR prevenibili
Gurwitz JH et al.	JAMA 2003, 289:1107-16	28
Pirmohamed M et al.	BMJ 2004, 329: 15-9	72
Corral Baena S et al.	Farm Hosp 2004, 28: 258-65	57
Temple ME et al.	Drug Safety 2004, 27: 819-29	21
Leendertse AJ et al.	Arch Intern Med 2008, 168: 1890-6	47
Franceschi M et al.	Drug Safety 2008, 31:545-56	76
Davis EC et al.	PLoS One 2009,4:e4439	50

Definizione delle ADR

Fenomeni estremamente eterogenei per manifestazioni e meccanismi

Reazione avversa da farmaco = *“una reazione nociva e non voluta ad un medicinale”*

CLASSIFICAZIONE DELLE ADR PER SCOPI REGOLATORI

In base a **gravità e prevedibilità**

- Effetto collaterale
- Reazione avversa inattesa
- Evento avverso
- Reazione avversa o evento avverso serio

CLASSIFICAZIONE CLINICA DELLE ADR in base al **meccanismo responsabile**

- A – *Augmented*, ADR dovute alla normale azione farmacologica del principio attivo
- B – ADR che rappresentano una risposta totalmente anomala e imprevedibile (*Bizarre*)
- C – *Chronic*, ADR croniche, dose e tempo-dipendenti
- D – *Delayed*, reazioni a insorgenza tardiva e ritardata
- E – *End of use*, da sospensione del farmaco
- F – *Failure*, da insuccesso/fallimento terapeutico

EFFETTO COLLATERALE

- Non intenzionale
- Insorge alle dosi terapeutiche
- Connesso alle proprietà del farmaco
- Inscindibile dall'azione primaria del farmaco

REAZIONE AVVERSA INATTESA

- Natura e severità non riportate nel RCP
- Inattesa rispetto alle caratteristiche del farmaco stesso
- La sua segnalazione è particolarmente importante

EVENTO AVVERSO

- Qualsiasi evento medico non desiderato che insorge durante un trattamento farmacologico
- Non necessariamente in relazione causale con il trattamento

REAZIONE AVVERSA O EVENTO AVVERSO SERIO

- Mette in pericolo la vita del paziente
- Richiede ospedalizzazione
- Determina persistente o significativa invalidità
- Provoca la morte
- Abbia effetto teratogeno

FATTORI RILEVANTI PER LA COMPARSA DI UNA ADR

RELATIVI AL FARMACO

- Caratteristiche chimico-fisiche e farmacocinetiche
- Dose
- Frequenza e via di somministrazione
- Durata terapia
- Formulazione farmaceutica

RELATIVI AL PAZIENTE

- Età
- Genere
- Gravidanza
- Patologie concomitanti
- Allergie
- Polimorfismi genetici

ADDIZIONALI

- Interazioni tra farmaci (problema autosomministrazione)
- Interazioni con cibo e bevande (es. alcol, succo di pompelmo)
- Conservazione dei farmaci (es. scadenza)
- Interazioni con l'ambiente (es. inquinanti)

LE INTERAZIONI TRA FARMACI COME CAUSA DI ADR

- ❑ La relazione esponenziale (frutto delle interazioni) tra il numero dei farmaci prescritti e la comparsa di ADR è stata dimostrata da più di 40 anni (May FE et al. Clin Pharmacol Ther 1977, 22: 322)
- ❑ In ospedale oltre il 50% delle reazioni avverse da farmaci sono dovute a interazioni (Davies EC et al. PLoS One 2009, 4: e4439)
- ❑ Nell'ambito della segnalazione italiana delle ADR, il 3% delle reazioni sono dovute a interazioni. Il 22% delle interazioni potenziali diventano delle ADR (Leone R et al. Drug Safety 2010, 33: 667).

Gravità e costi delle ADR

- Diversi studi hanno stimato il contributo delle ADR come causa di morte: più di 10.000 morti/anno in UK e quarta causa di morte negli USA (BMJ 2004, 329: 15-9; JAMA 1998, 279: 1200-5)
- Negli USA per ogni \$ speso per farmaci si spendono 1,33\$ per spese sanitarie legate a ADR; in Germania circa il 58% dei costi sanitari legati a ADR sono per l'ospedalizzazione, 11% per visite al Pronto Soccorso, 21% per cure a lungo termine (J Am Pharm Assoc 2001, 41:192; BMC Health Serv Res 2011, 11: 9)

Farmacovigilanza

il rapporto beneficio/rischio dei farmaci



Secondo l'OMS:

“la scienza e le attività connesse all'identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi e di qualsiasi altro problema correlato all'uso dei farmaci”

Obiettivi principali:

- Individuare il più rapidamente possibile nuove ADR
- Migliorare ed ampliare le informazioni su ADR sospette o già note
- Valutare i vantaggi di un farmaco rispetto ad altri o altri tipi di terapia
- Diffondere tali informazioni per migliorare e correggere la pratica clinica terapeutica

PIU' IN DETTAGLIO

Rilevare segnali	Rilevare, dopo l'approvazione del farmaco alla commercializzazione, un effetto avverso precedentemente ignoto
Identificare sottogruppi a rischio	Valutare i rischi in sottogruppi di pazienti (in base a genere, età, malattie, etc...)
Stimare incidenza delle ADR	Valutare tutte le ADR sulla base di ulteriori informazioni (es. numero di pazienti esposti al farmaco)
Identificare potenziali interazioni farmaco-farmaco	Identificare interazioni farmaco-farmaco precedentemente ignote e stimare l'incidenza di quelle note
Fornire ipotesi per capire la causa dell'effetto avverso	Identificare/proporre il meccanismo di insorgenza della ADR in base a analisi prospettiche e retrospettive di dati clinici
Minimizzare e gestire il rischio	Identificare strategie e fornire raccomandazioni per identificare le persone a rischio e migliorare la sicurezza d'uso del farmaco

Da dove nasce la farmacovigilanza?

- 1961: su Lancet viene pubblicata la lettera di W. McBride “Thalidomide and congenital abnormalities”

THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1·5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide (‘Distaval’) during pregnancy, as an anti-emetic or as a sedative, to be almost 20%.

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

Hurstville, New South Wales.

W. G. McBRIDE.

TALIDOMIDE

Sedativo-ipnotico, in seguito ritirato dal mercato

DOPO LA TRAGEDIA DELLA TALIDOMIDE, LA SEGNALAZIONE SPONTANEA DIVIENE:

da

NON SISTEMATICA

- Non organizzata
- Non sollecitata
- Non regolamentata



a

SISTEMATICA

- Organizzata
- Sollecitata
- Regolamentata

Inizio della segnalazione spontanea sistematica:

1962 USA

1964 UK

1968 WHO istituisce *International Drug Monitoring Programme*

Organizzazione in Italia – EU - Mondo

1. Operatori sanitari (medici, farmacisti, infermieri, etc...) + pazienti
2. Responsabili della farmacovigilanza del territorio e delle strutture ospedaliere & Centri Regionali di Farmacovigilanza → Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'AIFA
3. Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA
4. EudraVigilance (banca dati europea creata da EMA)
5. Centro di farmacovigilanza dell'OMS (archivio mondiale delle segnalazioni di sospette reazioni avverse, Uppsala)

Metodi in farmacovigilanza

La segnalazione di eventi clinici avversi diventa un “segnale”

Per generare e validare i segnali si usa un metodo:

- ❖ Descrittivo – raccolta e analisi delle segnalazioni sospette (segnalazioni spontanee) inviate agli operatori sanitari → genera il segnale di allarme
- ❖ Analitico – conferma/smentisce i segnali di allarme attraverso RCT, studi caso-controllo, studi di coorte, monitoraggio intensivo, metanalisi, etc...

Segnalazione spontanea

Volontaria compilazione di una scheda da parte di un qualsiasi operatore sanitario o cittadino ogni qualvolta viene osservato (o riferito) un evento clinico indesiderato e/o nocivo che si sospetta essere correlato alla terapia farmacologica

- Metodo diffuso e facile da attuare
- Segnalare ogni “**sospetta**” reazione avversa

AIFA SCHEDA UNICA DI SEGNALEAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE (ADR) A cura dei medici e degli altri operatori sanitari. Inviare al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza (gli indirizzi dei responsabili possono essere recuperati nel sito dell'AIFA: www.agenziafarmaco.it/it/responsabili)		AIFA				
1. INIZIALI PAZIENTE Nome - Cognome		2. DATA di NASCITA o ETÀ	3. SESSO M ☐ F ☐	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALEAZIONE
1.a. PESO (kg)	1.b. ALTEZZA (cm)	1.c. DATA ULTIMA MESTRUAZIONE		1.d. GRAVIDANZA ☐ 1° trimestre ☐ 2° trimestre ☐ 3° trimestre ☐ SI ☐ NO	1.e. ALLATTAMENTO ☐ sconosciuta	
6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI (<i>"se il segnalatore è un medico"</i>)						
7. INDICARE SE LA REAZIONE OSSERVATA DERIVA DA: ☐ INTERAZIONE ☐ ERRORE TERAPEUTICO ☐ ABUSO ☐ MISUSO ☐ OFF LABEL ☐ OVERDOSE ☐ ESPOSIZIONE PROFESSIONALE			8. GRAVITA' DELLA REAZIONE: GRAVE ☐ DECESSO ☐ OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO ☐ INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE ☐ HA MESSO IN PERICOLO DI VITA ☐ ANOMALIE CONGENITE/DEFICIT NEL NEONATO ☐ ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE ☐ NON GRAVE			
9. EVENTUALI ESAMI di LABORATORIO RILEVANTI PER ADR (<i>riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti</i>):				10. ESITO DATA: ☐ RISOLUZIONE COMPLETA ADR ☐ RISOLUZIONE CON POSTUMI ☐ MIGLIORAMENTO ☐ REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA ☐ DECESSO ☐ dovuto alla reazione avversa ☐ il farmaco può avere contribuito ☐ non dovuto al farmaco ☐ causa sconosciuta ☐ NON DISPONIBILE		
11. AZIONI INTRAPRESE (<i>specificare</i>):				In caso di sospensione compilare i campi da 17 a 20		
INFORMAZIONI SUI FARMACI						
12. FARMACO/I SOSPETTO/I (<i>indicare il nome della specialità medicinale o del generico</i> *). Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici						
A)	13. LOTTO	14. DOSAGGIO/FREQUENZA (<i>specificare</i>)				
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE		16. DURATA DELL'USO: DAL AL				
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?		☐ SI ☐ NO	18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?		☐ SI ☐ NO	
19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?		☐ SI ☐ NO	20. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?		☐ SI ☐ NO	
B)	13. LOTTO	14. DOSAGGIO/FREQUENZA (<i>specificare</i>)				
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE		16. DURATA DELL'USO: DAL AL				
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?		☐ SI ☐ NO	18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?		☐ SI ☐ NO	
19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?		☐ SI ☐ NO	20. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?		☐ SI ☐ NO	
C)	13. LOTTO	14. DOSAGGIO/FREQUENZA (<i>specificare</i>)				
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE		16. DURATA DELL'USO: DAL AL				
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?		☐ SI ☐ NO	18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?		☐ SI ☐ NO	
19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?		☐ SI ☐ NO	20. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?		☐ SI ☐ NO	
* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione						
Prego, girare il foglio →						

INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE E SUL SEGNALENTE			
21. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO (le lettere fanno riferimento ai farmaci indicati precedentemente): A: _____ B: _____ C: _____			
22. FARMACO/I CONCOMITANTE/I (indicare il nome della specialità medicinale o del generico*). Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici A) 23. LOTTO _____ 24. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare) _____			
25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE 26. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
27. IL FARMACO È STATO SOSPESO? ☐ SÌ ☐ NO 28. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? ☐ SÌ ☐ NO			
29. IL FARMACO È STATO RIPRESO? ☐ SÌ ☐ NO 30. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? ☐ SÌ ☐ NO			
B) 23. LOTTO _____ 24. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare) _____			
25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE 26. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
27. IL FARMACO È STATO SOSPESO? ☐ SÌ ☐ NO 28. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? ☐ SÌ ☐ NO			
29. IL FARMACO È STATO RIPRESO? ☐ SÌ ☐ NO 30. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? ☐ SÌ ☐ NO			
* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione			
31. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO (le lettere fanno riferimento ai farmaci indicati qui sopra): A: _____ B: _____			
32. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE UFFICIALI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ecc. (specificare): _____ _____ _____			
33. CONDIZIONI PREDISPONENTI e/o CONCOMITANTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione) _____ _____ _____			
34. ALTRE INFORMAZIONI _____ _____ _____			
INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE E SUL SEGNALENTE			
35. INDICARE SE LA REAZIONE È STATA OSSERVATA NELL'AMBITO DI: ☐ Progetto di Farmacovigilanza Attiva ☐ Registro Farmaci ☐ Studio Osservazionale, specificare: titolo studio _____ tipologia _____ numero _____			
36. QUALIFICA DEL SEGNALENTE ☐ MEDICO OSPEDALIERO ☐ MEDICO MEDICINA GENERALE ☐ PEDIATRA LIBERA SCELTA ☐ SPECIALISTA ☐ MEDICO DISTRETTO ☐ FARMACISTA ☐ INFERMIERE ☐ CAV ☐ ALTRO (specificare): _____		37. DATI DEL SEGNALENTE (i dati del segnalatore sono trattati in modo confidenziale) NOME E COGNOME: _____ INDIRIZZO: _____ TEL E FAX: _____ E-MAIL: _____	
38. ASL DI APPARTENENZA: _____		39. REGIONE: _____	
40. DATA DI COMPILAZIONE: _____		41. FIRMA DEL SEGNALENTE _____	

SCHEDA DI SEGNALAZIONE PER IL CITTADINO

Scheda per il paziente di segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaci o vaccini

1. Informazioni sul paziente che ha avuto la reazione avversa

Chi ha avuto la reazione? Io ☐ Mio figlio/a ☐ Altra persona ☐
Iniziali (Nome e cognome) _____ Data di nascita o età _____ Sesso M ☐ F ☐
Peso (kg) _____ Altezza (cm) _____ Data ultima mestruazione _____
Gravidanza: 1° trimestre ☐ 2° trimestre ☐ 3° trimestre ☐ Sconosciuta ☐ Allattamento ☐ SI ☐ NO ☐

2. Informazioni sulla sospetta reazione avversa

Quale reazione avversa è stata osservata?

La reazione avversa deriva da un errore (es. sbaglio di farmaco, di dose, via di somministrazione) ☐
La reazione avversa deriva da un uso eccessivo del farmaco ☐

Quando sono iniziati i sintomi? (indicare la data)

Quanto grave è stata la reazione? ☐ Non grave

☐ Ricovero in ospedale ☐ Pericolo di vita ☐ Invalidità permanente
☐ Difetto alla nascita ☐ Morte

Quanto ha influito la reazione sulla qualità di vita? Indicare un valore da 1 (per niente) a 10 (molissimo):

Scegliere valore

Quanto è durata?

Ha utilizzato dei farmaci o altro per curare la reazione?

Adesso la reazione avversa è?

☐ Risolta ☐ Risolta con conseguenze ☐ Migliorata ☐ Non ancora risolta ☐ Non so

3. Informazioni sui farmaci assunti

Informazioni sul/i farmaco/i che possono aver causato la reazione

Se i farmaci sospettati sono più di due usare un foglio aggiuntivo

1. Nome del farmaco _____ N. Lotto (se conosciuto) _____

Prescritto dal medico? ☐ Sì ☐ No

Data inizio assunzione _____ Data fine assunzione _____

Quante volte al giorno? _____ Come (per bocca, iniezione, uso cutaneo, ecc)? _____

Per quale motivo?

Il farmaco è stato sospeso a causa della reazione avversa? ☐ Sì ☐ No

Il farmaco era stato preso in passato? ☐ Sì ☐ No Era avvenuta la stessa reazione? ☐ Sì ☐ No

2. Nome del farmaco _____ N. Lotto (se conosciuto) _____

Prescritto dal medico? ☐ Sì ☐ No

Data inizio assunzione _____ Data fine assunzione _____

Quante volte al giorno? _____ Come (per bocca, iniezione, uso cutaneo, ecc)? _____

Per quale motivo?

Il farmaco è stato sospeso a causa della reazione avversa? ☐ Sì ☐ No

Il farmaco era stato preso in passato? ☐ Sì ☐ No Era avvenuta la stessa reazione? ☐ Sì ☐ No

Oltre al farmaco/i indicati in precedenza riportare eventuali altri farmaci o prodotti (es: integratori, erbe medicinali) assunti contemporaneamente:

4. Informazioni sul medico curante

Il medico curante è stato informato di questa reazione? ☐ Sì ☐ No

Nel caso in cui fosse necessario approfondire il suo caso, possiamo contattare il suo medico curante? ☐ Sì ☐ No

Se Sì, potrebbe indicare le seguenti informazioni relative al suo **medico curante**:

Nome _____ Cognome _____

Indirizzo _____ Numero di telefono _____

5. Altre informazioni mediche rilevanti

Indicare eventuali altre malattie del paziente (per esempio allergie, malattie croniche)

6. Informazioni sul compilatore della scheda

Nome _____ Cognome _____

Indirizzo e telefono _____

Indirizzo e-mail _____

ASL di appartenenza _____ Regione _____

Data compilazione _____ Firma _____

COME INVIARE LA SCHEDA

- Per FAX o E-MAIL o POSTA al Responsabile di Farmacovigilanza della propria ASL, gli indirizzi sono presenti sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.gov.it → Sicurezza → Responsabili di farmacovigilanza).

E' particolarmente importante segnalare ADR:

- ✧ Non presenti nel foglietto illustrativo
- ✧ Dovute a farmaci di recente introduzione sul mercato (anche se banali!)
- ✧ Gravi (che mettono in pericolo la vita, prolungano l'ospedalizzazione, determinano disabilità o morte)

Vantaggio: l'indagine si estende all'intera popolazione di pazienti:

- ➔ indicata per individuare ADR rare o inattese (reazioni di tipo B) o
- ➔ quando esiste una lunga latenza tra la somministrazione del farmaco e lo sviluppo dell'ADR
- ➔ Relativamente economica

Principali limiti:

- ☐ Sottosegnalazione
- ☐ Completezza e affidabilità dei dati inseriti nella scheda
- ☐ Non permette di calcolare l'incidenza (solo una stima)

LA SOTTOSEGNALAZIONE DELLE ADR

- Si ritiene che, complessivamente, vengano segnalate circa il 5% delle ADR osservate. La sottosegnalazione può variare a seconda del farmaco, della reazione avversa, del paese segnalatore
- Difficile rimediare, le cause sono molteplici
- Causa il ritardo dell'identificazione dei segnali

LE CAUSE DELLA SOTTOSEGNALAZIONE

- Scarsa attenzione e sottostima della dimensione del problema “reazioni avverse” (eccessiva fiducia sulla sicurezza dei farmaci in commercio)
- Incertezza sulla diagnosi e sul tipo di ADR da segnalare
- Non conoscenza del ruolo e degli obiettivi della farmacovigilanza e dubbi sulla sua utilità
- Difficoltà organizzative (es. manca la scheda), non conoscenza delle procedure di segnalazione (a chi devo inviare la scheda? Etc...)
- La farmacovigilanza vissuta come adempimento burocratico e con paure legali

