

# FARMACOVIGILANZA IN FARMACIA NELLA PRATICA

*Dott.ssa Paola Rossi*

*Legislazione e deontologia farmaceutica - CdL Farmacia – 12, 13 e 14 maggio 2025*

*Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia  
Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità  
Unità operativa specialistica (uos) di bilancio e coordinamento strategico  
Servizio Assistenza Farmaceutica e dispositivi medici  
Centro Regionale di Farmacovigilanza  
[farmacovigilanza@regione.fvg.it](mailto:farmacovigilanza@regione.fvg.it)*

## OVERVIEW



### **Lunedì 12 maggio**

*Quiz interattivo - questione di numeri – quali strumenti per l'appropriatezza prescrittiva*

### **Martedì 13 maggio**

*Quiz interattivo – Farmacovigilanza - focus politerapia e over 65 – situazione in FVG*

### **Mercoledì 14 maggio**

*Esercitazione pratica*

Join at [menti.com](https://menti.com) | use code 5703 9281

Mentimeter

## Instructions

Go to  
**[www.menti.com](https://www.menti.com)**

Enter the code  
**5703 9281**



Or use QR code

Fonte: AIFA

# CHE COS'È LA FARMACOVIGILANZA?

Secondo la definizione del 2002 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) è l'insieme delle attività che contribuiscono alla tutela della salute pubblica finalizzate a:

- ✓ identificazione
- ✓ valutazione
- ✓ comprensione
- ✓ prevenzione

degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato all'uso dei medicinali, per assicurare un rapporto beneficio/rischio favorevole.



Il Decreto del MS 30 aprile 2015 definisce le procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza.



# OBIETTIVI DELLA FARMACOVIGILANZA

- Identificare tempestivamente effetti avversi non noti in precedenza
- Allargare le informazioni su effetti avversi già noti:
  - aumento di frequenza e/o gravità
  - identificazione di un nuovo gruppo di soggetti a rischio
- Identificare i fattori di rischio predisponenti la comparsa di effetti avversi (età, sesso, dosaggio, patologie concomitanti, interazioni farmacologiche, ecc.)
- Stimare l'incidenza degli effetti avversi
- Comunicare le informazioni a tutti gli operatori sanitari in modo da migliorare la pratica terapeutica

## LA PIETRA MILIARE DELLA FARMACOVIGILANZA: IL CASO TALIDOMIDE

**MVO** Prima di dare la definizione di ADR...

Mecchia Viviana; 2025-05-06T14:54:38.685



REGIONE AUTONOMA  
FRIULI VENEZIA GIULIA

Sintetizzato nel 1953, il farmaco **talidomide** fu commercializzato a partire dal 1957, dapprima ad opera della casa farmaceutica tedesca Chemie Grünenthal con il nome commerciale di Contergan.

Dotato di proprietà sedative, antiemetiche, ipnotiche, proprio negli anni della sua diffusione su larga scala, fu pratica abbastanza diffusa consigliarne il consumo alle donne che soffrivano di nausea mattutine e di insonnia nelle prime settimane di gravidanza.

Prima di immetterlo sul mercato furono svolti test sugli animali ma non vennero inclusi animali gravidi. Non era infatti ancora noto che i farmaci potessero passare la barriera placentare.

L'effetto teratogeno del farmaco indusse alterazioni del normale sviluppo del feto durante la gravidanza e provocò aborti spontanei oppure malformazioni congenite gravissime quali amelia, emimelia, **focomelia** e micromelia.

Nel 1957 si ebbero i primi casi di teratogenicità della talidomide, non rilevati al momento ma riscoperti a posteriori dopo il 1961.



REGIONE AUTONOMA  
FRIULI VENEZIA GIULIA

Nel 1961 il ginecologo australiano McBride suggerì la correlazione tra malformazioni e l'uso della talidomide ed inviò una lettera alla rivista scientifica *The Lancet*.

1358 DECEMBER 16, 1961

LETTERS TO THE EDITOR

THE LANCET

#### 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.



- Nel mercato statunitense fu negata l'autorizzazione dalla farmacologa Frances Kelsey, revisore presso la FDA
- Il 2 dicembre 1961 la talidomide venne ritirata in Gran Bretagna e via via negli altri Paesi
- In Italia il ritiro avvenne solo nel settembre 1962

Il caso della talidomide fu una tragedia di portata internazionale, che obbligò la comunità medica ad interrogarsi sulle modalità di utilizzo e sulle pratiche di sicurezza a cui i farmaci dovevano essere sottoposti.

Prima del 'caso talidomide', infatti, non esisteva alcun protocollo, nazionale o internazionale, che regolamentasse i controlli farmacologici da attuare prima e dopo l'immissione dei prodotti farmaceutici nel mercato.

Fu proprio questa vicenda a velocizzare la creazione di un programma internazionale di farmacovigilanza.

# PERCHE' LA FARMACOVIGILANZA E' IMPORTANTE?



# POLITERAPIA

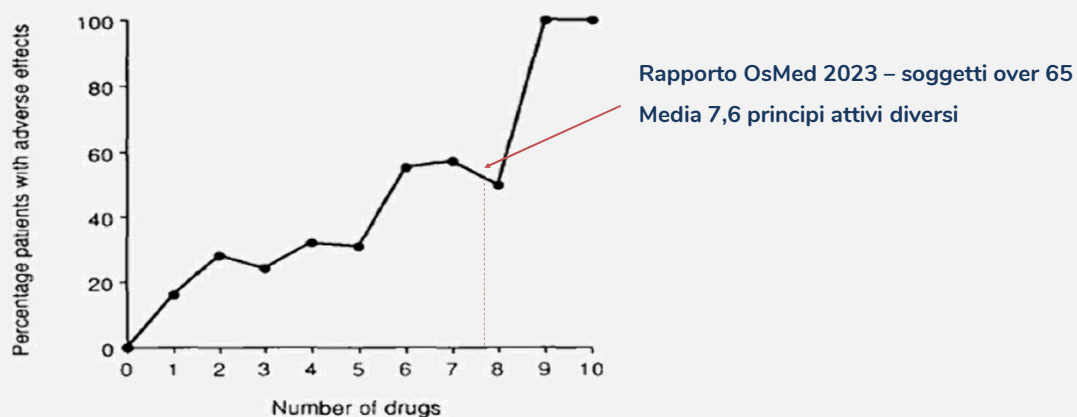
utilizzo contemporaneo da parte di un paziente di 5 o più farmaci regolarmente prescritti

«We combined all your medications into ONE convenient dose»



## IL RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AUMENTA ALL'AUMENTARE DEL NUMERO DI FARMACI ASSUNTI

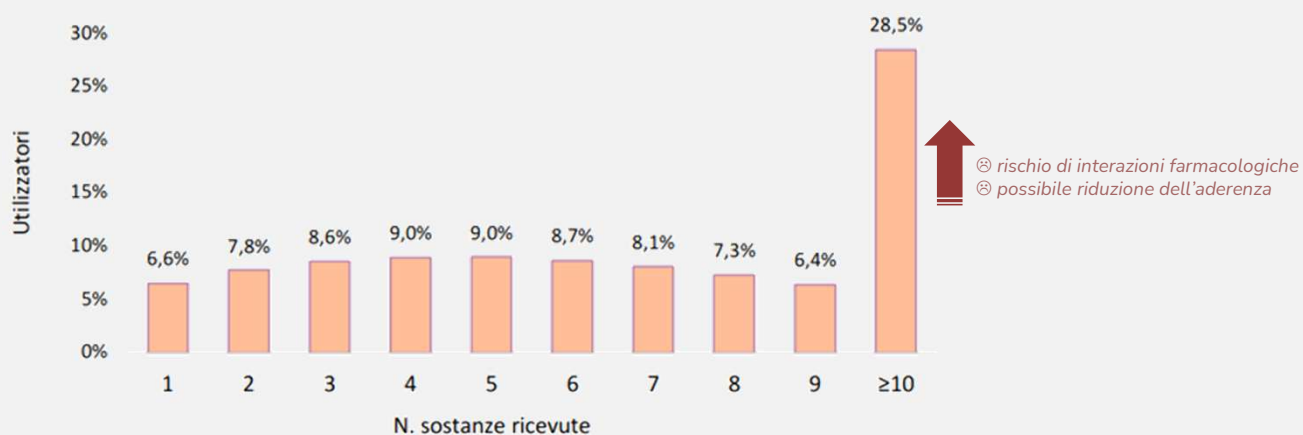
Fonte: Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2023. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2024



Fonte: Denham MJ. British Medical Bulletin 1990; 46: 53-62  
Cresswell KM et al. British Medical Bulletin 2007; 83: 259-74

Fonti: Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2023. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2024

## Distribuzione percentuale degli utilizzatori nella popolazione di età $\geq 65$ anni per numero di sostanze diverse nel 2023



Fonti: Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2023. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2024; Rapporto annuale 2024 – La situazione del Paese; Istat 2024

**L'invecchiamento della popolazione si accentuerà ulteriormente nei prossimi due decenni**

Al 1° gennaio 2024, le persone di 65 anni e più sono quasi un quarto dei residenti

Si stima che nel 2045 **oltre un terzo della popolazione italiana avrà un'età pari o superiore a 65 anni**

Attualmente, il 75% dei sessantenni presenta **due o più patologie croniche**, tale condizione colpisce gli ultraottantenni nella loro quasi totalità



# INTERAZIONI FARMACOLOGICHE E CASCADE PRESCRITTIVE



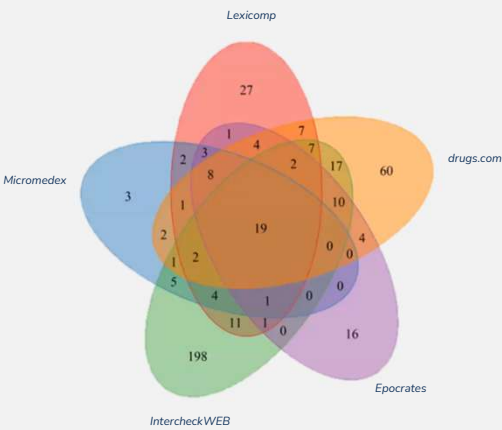
## Interaction checkers



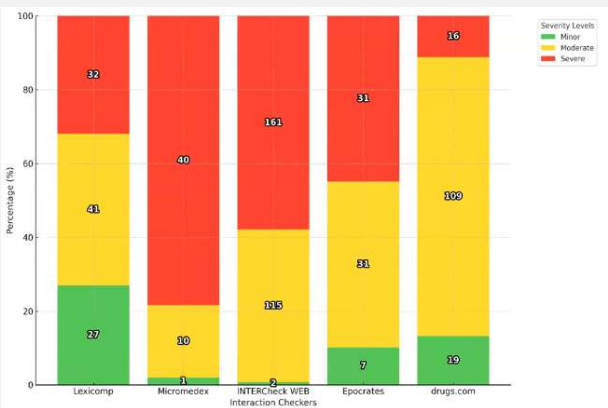
Fonte: JAMA Netw Open. 2024;7(7):e2419851. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.19851

## INCONSISTENZA NEI VARI *INTERACTION CHECKERS* *Esempio del pantoprazolo*

..sul rischio di interazioni farmacologiche



..sull'assegnazione del livello di gravità



## INDICATORI RELATIVI A POLIFARMACOTERAPIA, INTERAZIONI FARMACOLOGICHE E FARMACI POTENZIALMENTE INAPPROPRIATI CHE GARANTISCONO L'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

- non possono sostituire il giudizio clinico
- rappresentano uno **strumento prezioso** per valutare e confrontare la qualità della prescrizione in diverse popolazioni e contesti e seguirne le modifiche nel tempo
- progettare interventi volti a migliorare la qualità delle prescrizioni nella popolazione anziana

### Criteri Beers

Comprendono farmaci:

- da prescrivere, in generale, con la massima cautela perché potenzialmente inappropriati
- la cui prescrizione è potenzialmente inappropriata in specifiche situazioni cliniche
- di uso potenzialmente inappropriato nell'anziano

Es: **Proton pump inhibitors**: avoid scheduled use for > 8 weeks unless for high-risk patients (e.g. oral corticosteroids or chronic NSAID use), erosive esophagitis, Barrett's esophagitis, pathologic hypersecretory condition or demonstrated need for maintenance treatment – **risk of C. Difficile, pneumonia, GI malignancies, bone loss and fractures**

### Criteri STOPP- START

- **STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions)**  
identificano farmaci da sospendere nell'anziano perché non adatti per posologia o durata della terapia.  
  
(es. Prochlorperazine or metoclopramide with Parkinsonism - risk of exacerbating Parkinsonian symptoms)
- **START (Screening Tool to Alert to Right Treatment)**  
identificano farmaci con potenziale beneficio per il trattamento o la prevenzione di una malattia  
  
(es. Proton pump inhibitor with initiation of low-dose aspirin and previous history of peptic ulcer or reflux oesophagitis)

## CHE COS'È UNA REAZIONE AVVERSA?

(ADR, Adverse Drug Reaction)

La normativa oggi in vigore definisce reazione avversa ogni "effetto nocivo e non voluto conseguente non solo all'uso autorizzato di un medicinale alle normali condizioni di impiego, ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC)":

- abuso
- misuse
- uso *off label*
- sovradosaggio
- esposizione professionale

Anche la mancanza di efficacia di un farmaco rappresenta una reazione avversa.

Fonte: AIFA



# Tipologie di reazione

Fonte: [http://www.farmacovigilanza.unina2.it/index.php?option=com\\_content&view=article&id=188&Itemid=615&lang=it](http://www.farmacovigilanza.unina2.it/index.php?option=com_content&view=article&id=188&Itemid=615&lang=it)

TIPO DI REAZIONE	CARATTERISTICHE	METODOLOGIE PER L'IDENTIFICAZIONE	ESEMPI
TIPO A (Augmented)  Dose-dipendente	Nota prima dell'immissione in commercio del farmaco Prevedibile Riproducibile sperimentalmente Comune Correlata alle caratteristiche farmacologiche del farmaco Bassa mortalità	Trial clinici (fase III e IV) Studi di follow up Studi sperimentali Monitoraggio di eventi di prescrizione Rapporti aneddotici e spontanei	Sedazione da antistaminici H1 Ipokalemia da diuretici Ototossicità da aminoglicosidi
TIPO B (Bizarre)  Dose-indipendente	Difficile da identificare prima dell'immissione in commercio del farmaco Imprevedibile Rara Non correlata alle caratteristiche farmacologiche del farmaco Alta mortalità	Segnalazione spontanea Monitoraggio di eventi di prescrizione Studio e sorveglianza caso-controllo Banca dati a morbilità e farmaco-utilizzazione e record linkage	Shock anafilattico da penicilline Idiosincrasie Ipertermia maligna da anestetici
TIPO C (Chronic)  Dose e tempo dipendente	Dose e tempo dipendenti Rara Associata a fenomeni di accumulo del farmaco Grave e persistente	Studi caso controllo Studi di follow-up Banca dati a morbilità e farmaco-utilizzazione e record linkage Monitoraggio di eventi di prescrizione per lungo periodo	Inibizione asse ipotalamo-ipofisi-surrene da cortisoinici Sordità da aminoglicosidi aumentata incidenza di tumori al seno indotta da contraccettivi orali
TIPO D (Delayed)  Tempo-dipendente	Rara Normalmente dose-dipendente Si manifesta a distanza di tempo dalla sospensione del farmaco	Studi caso controllo Studi di follow-up Banca dati a morbilità e farmaco-utilizzazione e record linkage	Teratogenesi (talidomide, farmaci antitumorali) Carcinogenesi (estrogeni) Discinesia tardiva (da neurolettici)
TIPO E (End of use) Sospensione	Rara Si manifesta subito dopo la sospensione del farmaco	Studi caso controllo Studi di follow-up Banca dati a morbilità e farmaco-utilizzazione e record linkage	Astinenza da oppiacei Ischemia cardiaca da sospensione di b-bloccanti Ipertensione da sospensione di clonidina Insomnia da sospensione di benzodiazepine
TIPO F (Failure) Fallimento della terapia	Comune Dose-dipendente Spesso correlata ad un'interazione tra farmaci		Antiepilettici Anticoncezionali b2 stimolanti

## QUANDO UNA REAZIONE AVVERSA E' GRAVE?

Fonte: AIFA




- è **fatale**
- ha **provocato o prolungato l'ospedalizzazione**
- ha **provocato invalidità grave o permanente**
- ha **messo in pericolo di vita il paziente**
- ha **causato anomalie congenite e/o difetti alla nascita**
- riporta un **evento clinicamente rilevante** a prescindere dalle conseguenze



Per facilitare questa valutazione, EMA ha pubblicato la **IME list (Important Medical Events)**

# Estratto di *IME list*


Fonte: European Medicines Agency



EUROPEAN MEDICINES AGENCY

SCIENCE MEDICINES HEALTH

Official address: Denneweg 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands  
Address for visits and deliveries: Refer to [www.ema.europa.eu/how-to-find-us](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)  
Send us a question: Go to [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact) Telephone: +31 (0)900 181 8000

An agency of the European Union


24 March 2025

EMA/103612/2025

Human Medicines Division

Important medical event terms list (MedDRA version 28.0)

MedDRA Code	PT Name	SOC Name	Comment	Added in 28.0	Primary SOC Change
10061188	Haematotoxicity	Blood and lymphatic system disorders	EVEWVG review.	X	
10091602	Paraneoplastic leukaemoid reaction	Blood and lymphatic system disorders	New term in v28.0. This term fits the inclusion criteria for terms relating to significant blood disorders. Paraneoplastic leukaemoid reaction (PLR) comprises 10% of leukaemoid reactions among patients with solid tumors, especially those with pulmonary malignancy and metastatic disease. Defined as a white blood cell count of >50 x 10 <sup>9</sup> /L with mature, non-clonally derived neutrophils, and without tumor involvement in the bone marrow. PLR is associated with a poor prognosis. Similar paraneoplastic terms such as PT Paraneoplastic eosinophilia are already included.	X	
10059440	Platelet toxicity	Blood and lymphatic system disorders	EVEWVG review.	X	
10063846	Splenic sequestration crisis	Blood and lymphatic system disorders	This term was an LLT under the PT Hypersplenism in 27.1. Splenic sequestration crisis is an acute condition seen in patients with sickle cell disease, where red blood cells rapidly pool in the spleen, causing sudden, severe anaemia. This term fits the criteria for inclusion on IME list for severe anaemia. It primarily affects young children with sickle cell disease, though older individuals with residual splenic function may also be affected. Similar PT Sickle cell anaemia with crisis is already included in the IME list.	X	

Fonte: AIFA

## COSA SEGNALARE?

TUTTE le sospette reazioni avverse ad un medicinale vanno segnalate:

- gravi o non gravi
- note (già elencate nella scheda tecnica del medicinale) o NON note

compresa la mancanza di efficacia di un farmaco.



È importante stabilire se si tratta di mancanza di efficacia del medicinale o di una progressione di malattia non attribuibile al medicinale stesso.

Questi ultimi casi **NON** devono essere registrati nella RNF.





REGIONE AUTONOMA  
FRIULI VENEZIA GIULIA

Fonte: AIFA

## QUALI SONO LE TEMPISTICHE PER SEGNALARE UNA SOSPETTA ADR?

### TEMPESTIVAMENTE

- entro 48 ore da quando si è venuti a conoscenza della reazione
- 36 ore in caso di farmaci biologici e vaccini



REGIONE AUTONOMA  
FRIULI VENEZIA GIULIA

Fonte: AIFA

## PERCHE' E' IMPORTANTE RISPETTARE LE TEMPISTICHE DI SEGNALAZIONE ?

Tutti i casi registrati nella RNF sono automaticamente trasmessi alle banche dati:

- europea *Eudravigilance*
- mondiale dell'OMS

Quindi i dati nazionali sono visti da tutti gli altri Paesi EU ed extra EU.

Fonte: AIFA

# COME FUNZIONA IL SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA?



Fonte: AIFA

## PERCHE E' IMPORTANTE SEGNALARE?

Tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse raccolte tramite il sistema della segnalazione sono sottoposte a costante e continuo monitoraggio al fine di:

- identificare e quantificare un rischio per la sicurezza e/o confermare il profilo di efficacia di un medicinale
- attuare le appropriate misure di minimizzazione del rischio (attività regolatoria)

Per il sistema di farmacovigilanza questa è la sola strategia ritenuta efficace per individuare, nel tempo più breve, le reazioni avverse rare (1 su 10.000) e molto rare (meno di 1 su 10.000).

Fonte: AIFA

# RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA

*Il sistema italiano di Farmacovigilanza si basa sulla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) – istituita nel 2001 – che garantisce la raccolta, la gestione e l'analisi approfondita delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci (ADR).*



*Dal 20 giugno 2022 è attiva la nuova Rete Nazionale di Farmacovigilanza (nRNF), caratterizzata da funzioni di analisi avanzate, in modo da garantire una sempre più accurata valutazione del profilo di sicurezza dei medicinali.*

Fonte: AIFA

## Obiettivi della RNF

- ✓ **Creare un unico database nazionale** in cui siano contenute le informazioni di sicurezza dei medicinali autorizzati in Italia.
- ✓ **Scambio rapido di informazioni di sicurezza** tra tutti gli stakeholders (autorità competenti e aziende farmaceutiche)
- ✓ **Possibilità di condivisione simultanea delle informazioni di sicurezza** tra gli utenti registrati alla RNF





Fonte: AIFA

## CHE COS'E' UNA SEGNALAZIONE "DA STUDIO"?



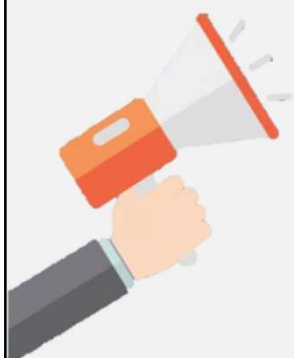
Si tratta di una segnalazione di ADR osservata in pazienti partecipanti a studi clinici **post marketing** (es. studi non interventistici, farmacoepidemiologici, farmacoeconomici, alcuni progetti di Farmacovigilanza attiva, usi speciali dei medicinali - uso compassionevole, 648, uso terapeutico nominale..).



Fonte: AIFA

## CHE COS'E' UNA SEGNALAZIONE "SPONTANEA"?

«Comunicazione non sollecitata che descriva 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 di raccolta dati organizzato» (GVP Annex1-Rev4).



Fonte: AIFA

# COME SEGNALARE UNA SOSPETTA REAZIONE AVVERSA?

**Tutti** (operatori sanitari e cittadini) possono segnalare una sospetta reazione avversa:

- direttamente **on-line** sul sito AIFA
- compilando la scheda cartacea da inviare via mail al **Responsabile di Farmacovigilanza** della propria struttura di appartenenza, oppure al **Titolare dell'AIC** del medicinale sospetto



Per incidenti che coinvolgano un **dispositivo medico**: fare riferimento al sito istituzionale del Ministero della Salute dedicato alla [dispositivo-vigilanza](#).



Nel caso di **integratori, prodotti erboristici, preparazioni magistrali, medicinali omeopatici** (non registrati come medicinali) e altri prodotti di **origine naturale**, la segnalazione può essere effettuata online su [VigiErbe](#).



## SEGNALAZIONE *ON-LINE*

<https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>

**AIFA** Agenzia italiana del farmaco

**Sono un operatore sanitario**

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

**Sono un cittadino**

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

# SEGNALAZIONE CON MODULO CARTACEO

<https://www.aifa.gov.it/moduli-segnalazione-reazioni-avverse>

The image shows two versions of the AIFA adverse reaction reporting form. The green form is labeled 'Scheda per cittadino (verde)' and the blue form is labeled 'Scheda per operatore sanitario (blu)'. Both forms contain sections for patient information, drug information, adverse reaction details, and a table for recording the reaction.

Scheda per cittadino (verde)

Scheda per operatore sanitario (blu)

## ELEMENTI MINIMI OBBLIGATORI IN UNA SEGNALAZIONE

- 1) paziente
- 2) farmaco sospetto
- 3) reazione avversa
- 4) segnalatore



# QUALITA' DEL DATO

- RUOLO DEL FARMACO:
  - **SOSPETTO** ogni medicinale assunto dal paziente e sospettato dal segnalatore di aver determinato la reazione avversa
  - **CONCOMITANTE** ogni medicinale assunto dal paziente nel momento in cui viene osservata la reazione avversa, ma non ritenuto responsabile della reazione stessa
- FINESTRA TEMPORALE: data d'assunzione del farmaco e d'insorgenza della reazione avversa
- PROVE A SUPPORTO DEL CASO: esami diagnostici
- STORIA CLINICA: eventuali patologie concomitanti

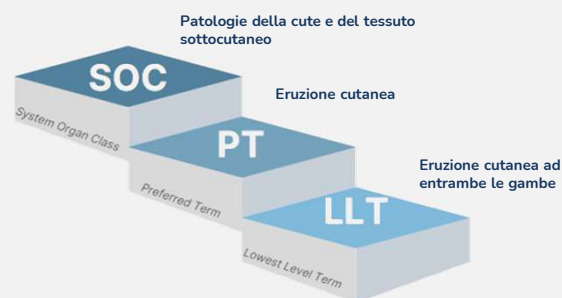
## MedDRA

(Medical Dictionary for Regulatory Activities)

Fonte: MedDRA

Per la codifica nel sistema di farmacovigilanza si utilizza la terminologia MedDRA.

Si tratta di un dizionario internazionale a struttura gerarchica sviluppato al fine di armonizzare e standardizzare lo scambio di dati e termini relativi a segnalazioni di sintomi, segni e malattie.



Fonte: AIFA

# CHE COS'È UN SEGNALE DI FARMACOVIGILANZA?

Si tratta di un' **ipotesi** che suggerisce una nuova potenziale associazione causale, o un nuovo aspetto di una associazione nota tra un medicinale e un evento o gruppo di eventi.

Un segnale non è sufficiente a stabilire una correlazione causale tra il farmaco e l'evento, ma indica la necessità di ulteriori indagini per chiarire l'associazione osservata.



Fonte: AIFA

## QUANDO EMERGE UN SEGNALE DI FARMACOVIGILANZA?



- RISCHIO PRECEDENTEMENTE NON NOTO
- AUMENTATA FREQUENZA DI UN RISCHIO NOTO
- AUMENTATA GRAVITÀ DI UN RISCHIO NOTO
- IDENTIFICAZIONE NUOVO GRUPPO A RISCHIO

# CHE COS'È LA SIGNAL DETECTION?

*La signal detection è un'attività di analisi eseguita in farmacovigilanza per l'individuazione di un risultato inatteso rispetto al profilo di sicurezza di un farmaco.*

Fonte: AIFA

# ED IL SIGNAL MANAGEMENT?

*Il **signal management** è un processo che prevede il coinvolgimento dell'Agenzia Europea dei Medicinali, le Autorità Regolatorie degli Stati e i titolari di AIC, che hanno l'obbligo di:*

- *eseguire un continuo monitoraggio dei dati registrati in Eudravigilance*
- *cooperare nel monitoraggio dei dati e informarsi reciprocamente su eventuali nuovi «segnali»*

Nel caso dell'identificazione di «segnali», essi sono valutati a livello europeo dal PRAC (Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza) dell'EMA.

L'AIFA si avvale della collaborazione dei Centri Regionali di Farmacovigilanza per la valutazione dei segnali secondo procedure operative definite e condivise.

Tabella raccomandazioni PRAC

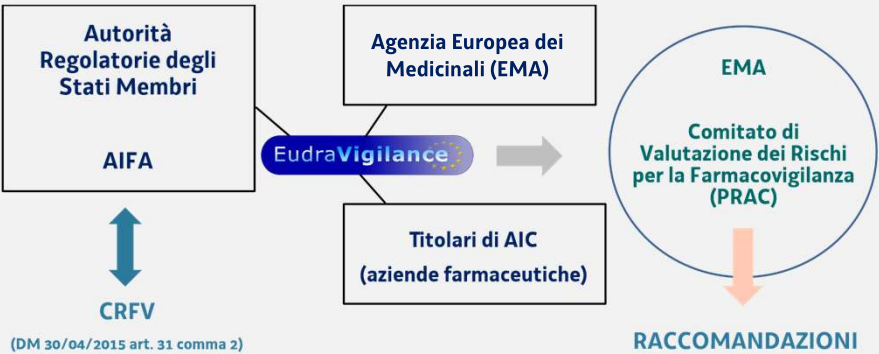
Nella tabella di seguito riportata, AIFA pubblica, con cadenza mensile:

- data della riunione del PRAC
- link alla Raccomandazione del PRAC (in lingua inglese)
- link al testo da implementare nelle informazioni del prodotto (in lingua italiana)
- elenco dei principi attivi, insieme al codice EPITT, di cui si richiede l'aggiornamento delle informazioni sul prodotto.

Data riunione PRAC	Raccomandazione	Testo da implementare	EPITT - Principi attivi - segnale
7-10 aprile 2025	PRAC recommendation	Traduzione in italiano	EPITT n. 20120 - Ossitetraciclina cloridrato, idrocortisone acetato, polimixina B solfato (gocce auricolari/oculari/sospensione/unguento) – disturbi dell'udito e del vestibolo EPITT n. 20147 - Regorafenib – Iperammoniemia, encefalopatia iperammoniemica
10-13 marzo 2025	PRAC recommendation	Traduzione in italiano	EPITT n. 20115 - Tegafur, gimeracil, oteracil – Iperammoniemia

<https://www.aifa.gov.it/segnali-di-sicurezza>

Le valutazioni del PRAC si concludono con raccomandazioni regolarmente pubblicate sul sito dell'Agenzia europea dei medicinali.



## ESEMPIO RACCOMANDAZIONE EMA



28 October 2022  
EMA/838958/2022

### EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders

EMA's safety committee (PRAC) has recommended measures to minimise the risk of serious side effects associated with Janus kinase (JAK) inhibitors used to treat several chronic inflammatory disorders. These side effects include cardiovascular conditions, blood clots, cancer and serious infections.

The Committee recommended that these medicines should be used in the following patients only if no suitable treatment alternatives are available: those aged 65 years or above, those at increased risk of major cardiovascular problems (such as heart attack or stroke), those who smoke or have done so for a long time in the past and those at increased risk of cancer.

The Committee also recommended using JAK inhibitors with caution in patients with risk factors for blood clots in the lungs and in deep veins (venous thromboembolism, VTE) other than those listed above. Further, the doses should be reduced in some patient groups who may be at risk of VTE, cancer or major cardiovascular problems.

The recommendations follow a review of available data, including the final results from a clinical trial of the JAK inhibitor Xeljanz (tofacitinib) and preliminary findings from an observational study involving Olumiant (baricitinib), another JAK inhibitor. During the review, the PRAC sought advice from an expert group of rheumatologists, dermatologists, gastroenterologists and patient representatives.

The review confirmed Xeljanz increases the risk of major cardiovascular problems, cancer, VTE, serious infections and death due to any cause when compared with TNF-alpha inhibitors. The PRAC has now concluded that these safety findings apply to all approved uses of JAK inhibitors in chronic inflammatory disorders (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, juvenile idiopathic arthritis, axial spondyloarthritis, ulcerative colitis, atopic dermatitis and alopecia areata).

The product information for JAK inhibitors used to treat chronic inflammatory disorders will be updated with the new recommendations and warnings. In addition, the educational material for patients and healthcare professionals will be revised accordingly. Patients who have questions about their treatment or their risk of serious side effects should contact their doctor.

<sup>1</sup> Ysterberg SH, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2022;386(4):318-326. doi: 10.1056/NEJMoa2108922

Official address: Domenico Scarlatella 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries: See to: [www.ema.europa.eu/press-room](http://www.ema.europa.eu/press-room)

Send us a question: Go to [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)

Telephone: +31 (0)20 781 6000

An agency of the European Union

© European Medicines Agency, 2022. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

EMA's safety committee (PRAC) has recommended measures to minimise the risk of serious side effects associated with Janus kinase (JAK) inhibitors used to treat several chronic inflammatory disorders. These side effects include cardiovascular conditions, blood clots, cancer and serious infections.

The Committee recommended that these medicines should be used in the following patients only if no suitable treatment alternatives are available: those aged 65 years or above, those at increased risk of major cardiovascular problems (such as heart attack or stroke), those who smoke or have done so for a long time in the past and those at increased risk of cancer.

The Committee also recommended using JAK inhibitors with caution in patients with risk factors for blood clots in the lungs and in deep veins (venous thromboembolism, VTE) other than those listed above. Further, the doses should be reduced in some patient groups who may be at risk of VTE, cancer or major cardiovascular problems.

## NESSO DI CAUSALITA' TRA FARMACO E REAZIONE AVVERSA

Fonte: AIFA

La valutazione del nesso di causalità tra farmaco e reazione avversa consente di stimare la probabilità che un certo evento avverso sia collegato alla terapia.

Il sistema della segnalazione spontanea in Italia utilizza:

- l'algoritmo di Naranjo per le segnalazioni da farmaci
- l'algoritmo OMS per le segnalazioni da vaccini





Fonte: AIFA

# CHE COS'E' UN EVENTO AVVERSO POST-IMMUNIZZAZIONE?

Un evento avverso che segue la vaccinazione (*Adverse Event Following Immunization* - AEFI) è un qualsiasi episodio sfavorevole di natura medica che si verifica dopo la somministrazione di un vaccino (*relazione temporale*), ma che non necessariamente è causato dalla vaccinazione (*relazione causale*).

Un ampio numero di segnalazioni, infatti, non implica una maggiore pericolosità del vaccino, ma è indice dell'elevata capacità del sistema di farmacovigilanza nel monitorare la sicurezza.

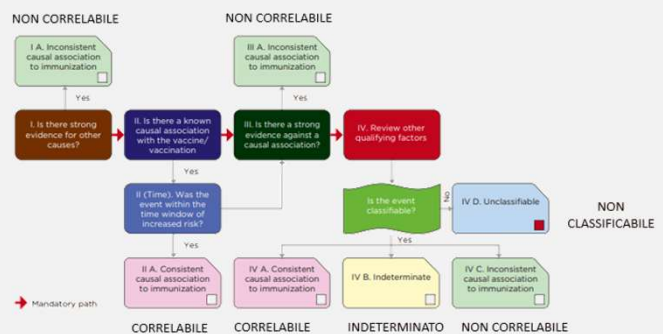


## ALGORITMO DELL'OMS

Questo processo consente di valutare la probabilità che un evento avverso sia stato causato da un vaccino, e di classificarlo come:

- **correlabile**
- **non correlabile**
- **indeterminato** (l'associazione temporale è compatibile, ma le prove non sono sufficienti a supportare un nesso di causalità).

Le segnalazioni prive di informazioni sufficienti, per cui sono necessari ulteriori approfondimenti, si definiscono **non classificabili**.



Fonte: AIFA

# ALGORITMO DI NARANJO

	Specialità medicinale®/Principio attivo	SI	NO	NON SO	ADR
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 risomministrazione 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	
	Score				
	Nesso				

## Risultato

Score	Nesso
≤ 0	dubbia
1-4	possibile
5-8	probabile
≥ 9	certa



REGIONE AUTONOMA  
FRIULI VENEZIA GIULIA

Fonte: AIFA

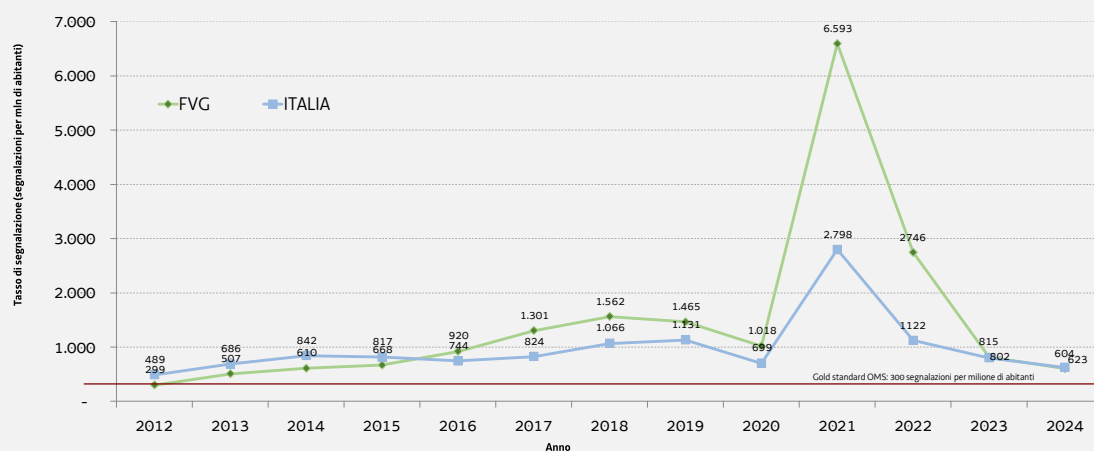
L'algoritmo di Naranjo è una scala di probabilità che consiste in una serie di 10 domande. Sulla base delle risposte ad ogni singola domanda (Sì, No, Non so/Non applicabile) si ottiene un punteggio. Il punteggio totale (somma dei singoli punteggi) assegna una categoria di probabilità:

- $\geq 9$  certa
- 5-8 probabile
- 1-4 possibile
- $\leq 0$  dubbia

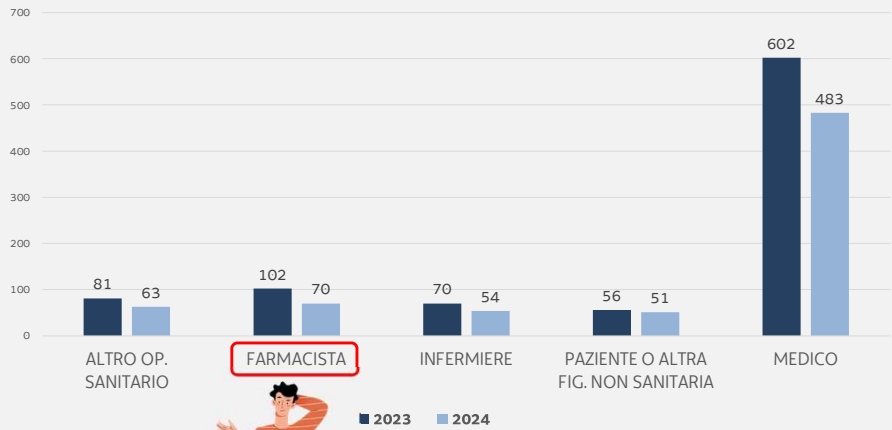
# COM'E' LA SITUAZIONE IN FRIULI VENEZIA GIULIA?



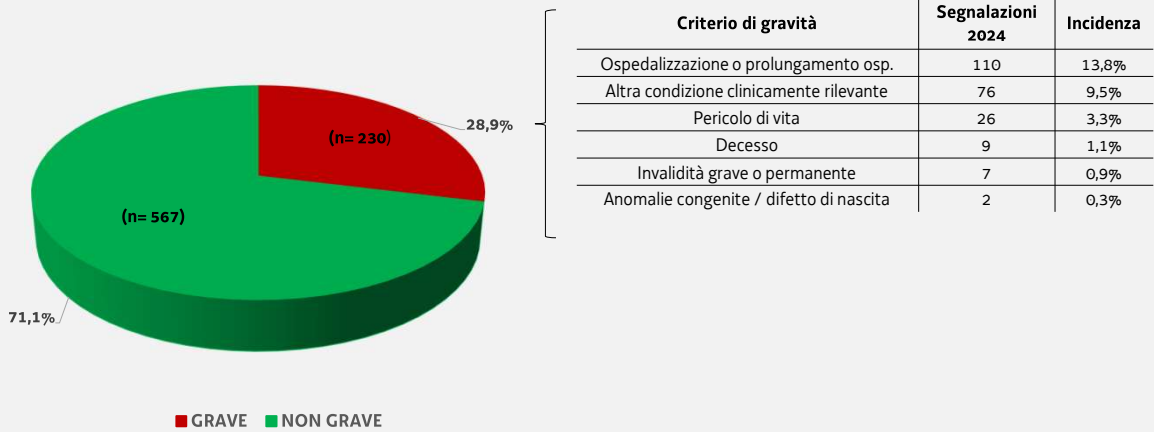
Tasso annuo di segnalazione nazionale e regionale 2012-2024



Distribuzione delle segnalazioni per tipologia di segnalatore, anni 2023-2024



Distribuzione delle segnalazioni per gravità della reazione, anno 2024



*Distribuzione delle segnalazioni per classe ATC dei medicinali sospetti, anno 2024*

ATC	Numero segnalazioni 2024	Incidenza %
L - Antineoplastici e immunomodulatori	298	40,6%
J07 - Vaccini	148	20,2%
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	68	9,3%
B - Sangue ed organi ematopoietici	56	7,6%
N - Sistema nervoso centrale	36	4,9%
C - Sistema cardiovascolare	30	4,1%
V - Vari	30	4,1%
A - Apparato gastrointestinale e metabolismo	24	3,3%
M - Sistema muscolo-scheletrico	17	2,3%
R - Sistema respiratorio	14	1,9%
H - Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	7	1,0%
G - Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	3	0,4%
P - Antiparassitari, insetticidi e repellenti	2	0,3%
S - Organi di senso	1	0,1%

**CHE COSA E' EMERSO  
DALLA COLLABORAZIONE TRA  
CRFV DEL FRIULI VENEZIA GIULIA E  
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO?**



REGIONE AUTONOMA  
FRIULI VENEZIA GIULIA

Nel corso degli anni, il CRFV ha riportato alla luce interessanti segnali di allarme - oggetto di discussione con AIFA - per i quali sono state adottate essenziali misure di sicurezza:

1. ritiro dalle farmacie della specialità medicinale MINIRIN/DDAVP (desmopressina) per il trattamento del diabete insipido centrale e per il trattamento dell'enuresi notturna primaria in pazienti (dai 5 anni di età) con normale capacità di concentrare le urine. Il provvedimento di ritiro del lotto n. R11009A si è reso necessario a seguito della comunicazione da parte della ditta Ferring SpA concernente reclami relativi al **sapore delle compresse più salato del consueto**
2. segnalazione all'Ufficio di Qualità dei Prodotti relativamente alla specialità medicinale INSULINA NOVORAPID PUMPCART - 100 U/ML - soluzione iniettabile, uso sottocutaneo o endovenoso - cartuccia - 1.6 ML - 5 CARTUCCE (NOVO NORDISK A/S) ed ai casi di chetosi, iperglicemia e malfunzionamento di prodotto



# CHE COSA E' EMERSO DAL MONITORAGGIO DELLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE IN FRIULI VENEZIA GIULIA?

## IL "CASO UROCHINASI"

### CARENZA, IMPORTAZIONE PARALLELA E CONTAMINAZIONE BATTERICA

**AIFA** AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA

Dashboard / RNF / Attività Centro Regionale

ATTIVITÀ CENTRO REGIONALE

Data inserimento: 2 maggio 2023 22 maggio 2023

AZZERAI FILTRI RICERCA

Da visualizzare Da controllare Necessario di follow up Completato

UROCHINASI-BATTERIEMIA/SETTICEMIA/CONTAMINAZIONE BATTERICA

Elenco Medicinali Carenti aggiornato al 26/05/2023

Nome medicinale	Codice AIC	Principio attivo	Forma farmaceutica e dosaggio	Titolare AIC	Data inizio	Fine presunta	Equivalenze	Motivazioni	Suggerimenti/Indicazioni AIFA	Nota AIFA	Classe di rimborsabilità
UROCHINASI EG	026195139	UROCHINASI	"1.000.000 U.I./5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 5 ML	EG S.P.A.	20/01/2020		No	Problemi produttivi	Si rilascia autorizzazione all'importazione alle strutture sanitarie per analogo autorizzato all'estero	A CARICO DEL SSN AMBITO OSPED.	
UROCHINASI EG	026195127	UROCHINASI	"500.000 U.I./5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 5 ML	EG S.P.A.	20/02/2020		No	Problemi produttivi	Si rilascia autorizzazione all'importazione alle strutture sanitarie per analogo autorizzato all'estero	A CARICO DEL SSN AMBITO OSPED.	
UROKINASI PFIZER	033556010	UROCHINASI	"100.000 U.I./2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE DI POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE DA 2 ML	PFIZER ITALIA S.R.L.	25/05/2022		Si	Elevata richiesta/problemi produttivi: distribuzione contingentata	Per trattamento alternativo si consiglia di rivolgersi allo specialista o al M.M.G.	A CARICO DEL SSN AMBITO OSPED.	



REGIONE AUTONOMA  
FRIULI VENEZIA GIULIA

Fonte: Regione FVG

- **SOSPETTO:** Urochinas 100.000 UI f [estero], (probabili farmaci concomitanti)
- **INDICAZIONE D'USO:** trombolisi diretta da catetere
- **COORTE:** pazienti dializzati - spesso affetti da diverse comorbidità
- **ADR:** 18 casi di batteriemia/setticemia/contaminazione batterica dal batterio *Ralstonia Mannitolilytica*



Segnalazione di difetto e non conformità secondo le  
specifiche del prodotto all' **Ufficio Qualità dei Prodotti  
e Contrasto al Crimine Farmaceutico di AIFA**



**EFFETTI REGOLATORI**

## RELAZIONE

Approfondimento	Urochinas - Contaminazione batterica del prodotto
Medicinale/i	UROCHINASE 100.000 UI F [ESTERO] [TAMINZ MAXE]
Classe ATC	B01AD04
Codice FARMACO	E07311010
Procedura autorizzazione	Importazione parallela per medicinale carente.
Azienda produttrice	MAYA BIOTECH PVT INDIA
Importatore	<u>Profarma Srl</u>
Principio/i attivo/i	Urochinas
Forme farmaceutiche	Flaconcino polvere, <u>50L</u>
Indicazioni terapeutiche autorizzate	UROCHINASI (equivalente) è indicata in tutte le forme acute di occlusioni venose o arteriose di origine trombotica o embolica di recente formazione comprendenti: embolia polmonare; occlusioni arteriose periferiche; infarto del miocardio da probabile o accertata trombosi coronarica; trombosi venose; <u>trombocitemia</u> (cervicali); trombosi dei vasi centrali retinici; emorragie del vitreo e della camera anteriore dell'occhio; <u>coaguli negli sbocchi artificiali intra-oculari</u> (effetto non sistemico (emivita breve 9-16 minuti), ma locale somministrato in rapporto anche in associazione ad eparina con azione di trombolisi diretta da catetere).
Referenti CRFV	Paola Rossi, Michela Foschiatti, Sarah Samez ed Emanuele Tinazzo
Referenti AIFA	Lauro Sottosanti, <u>Chiara Alessandra</u>
Data (Mese/Anno)	Maggio 2023

### ✦ Background (CRFV)

A seguito della carenza del principio attivo Urochinas, l'Azienda Regionale di Coordinamento per la Salute (ARCS) in FVG ha richiesto l'autorizzazione all'importazione parallela del medicinale dall'estero ad AIFA, acquistandolo dalla ditta MAYA BIOTECH PVT INDIA per il tramite dell'importatore Profarma Srl. Le unità posologiche del medicinale (con lotto n. NDY0938) acquistate tramite questa procedura sono state successivamente distribuite in tutte le

PQ-PHCC/SF/DOG

0076586-13/06/2023-AIFA-AIFA\_PQ-PHCC-P



Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico

A : SIFO

Servizi Farmaceutici Regionali

Gentili Operatori Sanitari,

con la presente Nota si vuole portare alla vostra attenzione quanto verificatosi a seguito di utilizzo di due lotti del medicinale UROCHINASI 100000 UI della ditta Maya Biotech India importato da diverse strutture ospedaliere italiane a seguito di carenza di analoghi medicinali autorizzati sul territorio nazionale.

Come noto lo scrivente Ufficio rilascia nulla osta all'importazione di medicinali carenti in Italia, tra i quali anche Urochinas, prodotto la cui carenza è terminata lo scorso 15 maggio, restando disponibile analogo prodotto della ditta EG.

Sono pervenute, attraverso diversi canali, alcune segnalazioni per due lotti dell'UROCHINASI 100.000 UI (importati negli ultimi mesi dall'India, della ditta produttrice Maya Biotech, n. NDY0938 e n. NDY0939), per la presenza di *Ralstonia mannitolilytica*, confermata a seguito di analisi effettuate dai laboratori delle stesse Aziende ospedaliere importatrici ed in seguito da specifiche analisi di tipizzazione dei ceppi effettuate dal Dipartimento di Microbiologia dell'Istituto Superiore di Sanità.

Si vuole quindi richiamare l'attenzione per i due lotti sopra riportati chiedendo i non utilizzare eventuali giacenze presenti presso le strutture richiedenti.

Si sottolinea che dato che il farmaco non è autorizzato in Italia né in Europa, è stato informato l'OMS del problema, affinché facesse da tramite con autorità indiane, come da prassi in tali situazioni, a oggi, non sono state ricevute informazioni di casi simili in altri Stati.

Si sottolinea l'importanza di inserire nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) anche le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci importati dall'estero e si ricorda l'importanza della tracciatura nella filiera del farmaco importato dall'estero (ditta, nome commerciale, lotto e scadenza).

Cordiali saluti

Mod.111/04 Fac-simile ritiro lotto Rev. 01 Data: 04/12/20 Pag. 1 di 1

Agenzia Italiana del Farmaco Via del Tritone, 181 - 00187 Roma ☎ (+39) 06.59.79.401 🌐 www.aifa.gov.it



# LA CONCLUSIONE?

*Il monitoraggio e l'attenzione continua posta alla sicurezza dei farmaci e, quindi, dei pazienti sono possibili solo grazie al contributo di tutti alle attività di farmacovigilanza, ognuno nei diversi ruoli di operatori sanitari, pazienti, Agenzie Regolatorie e Società Scientifiche.*



DICO  
TRENTATRE?

SCHERZA? DICA  
QUARANTA. LA MEDICINA  
HA FATTO PASSI  
DA GIGANTE.



## GRAZIE PER L'ATTENZIONE

Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia  
Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità  
Unità operativa specialistica (uos) di bilancio e coordinamento strategico  
Servizio Assistenza Farmaceutica e dispositivi medici  
Centro Regionale di Farmacovigilanza  
[farmacovigilanza@regione.fvg.it](mailto:farmacovigilanza@regione.fvg.it)