

FARMACOVIGILANZA: *dal trial alla clinica*

Dott.ssa Paola Rossi

Legislazione farmaceutica – CdL in Chimica e tecnologie farmaceutiche
27 ottobre 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

OVERVIEW



Quiz interattivo

Farmacovigilanza (obiettivi, concetti base)

- Focus *post marketing*
 - ❖ Andamento ADR Friuli Venezia Giulia
- Focus *pre marketing*

Attività pratica

Join at menti.com | use code 6239 9554 Mentimeter

Instructions

Go to
www.menti.com

Enter the code
6239 9554



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.



Fonte: AIFA

OBIETTIVI DELLA FARMACOVIGILANZA

- Identificare tempestivamente effetti avversi non noti in precedenza
- Ampliare 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

MedDRA

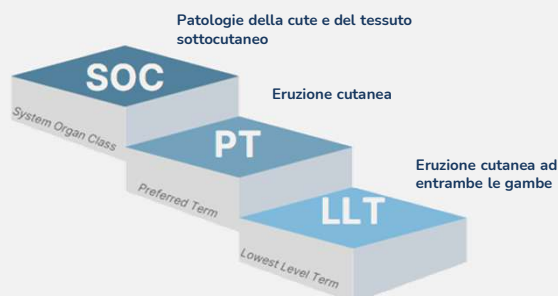
(Medical Dictionary for Regulatory Activities)

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.





PERCHE' LA FARMACOVIGILANZA E' IMPORTANTE?





CHE COS'È UNA REAZIONE AVVERSA?

(ADR, Adverse Drug Reaction)

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
- misuso
- uso *off label*
- sovradosaggio
- esposizione professionale

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



Fonte: AIFA

Fonte: AIFA

QUANDO UNA REAZIONE AVVERSA E' GRAVE?



- 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)** (es. dispnea)

Fonte: AIFA

COSA E QUANDO 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**

Segnalare TEMPESTIVAMENTE

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



COME FUNZIONA IL SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA?

Fonte: AIFA



REROUTING

Tutti i casi registrati nella RNF sono automaticamente trasmessi alle banche dati europea e mondiale

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

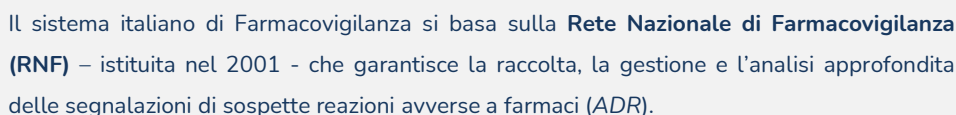
EudraVigilance

Banca dati europea di segnalazioni di sospette ADR ai medicinali che sono autorizzati o che sono oggetto di studio attraverso trial clinici, nell'Area Economica Europea.

Riceve segnalazioni da

- autorità regolatorie nazionali
- aziende farmaceutiche titolari AIC
- sponsor degli studi clinici

MODULO SPERIMENTAZIONI CLINICHE (EUDRAVIGILANCE CLINICAL TRIAL - EVCT)	MODULO POST-AUTORIZZAZIONE (EUDRAVIGILANCE POST MARKETING - EVPM)
raccoglie le segnalazioni di sospette reazioni avverse segnalate da sponsor di sperimentazioni cliniche interventistiche (clinical trial)	raccoglie le segnalazioni di sospette reazioni avverse provenienti da o.s., pazienti, studi di post-autorizzazione (non interventistici), letteratura scientifica mondiale, usi individuali (compassionevole, 648/96, <i>named patient basis</i>)



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: Banca dati europea delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci - Ricerca



Banca dati europea delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci

[Contatti](#) | [Domande frequenti](#) | [Glossario](#)

Italiano (it)

Home

A proposito della banca dati

Capire le segnalazioni

Ricerca

Sicurezza dei medicinali

Switch to Veterinary

Ricerca

Per i farmaci autorizzati attraverso la procedura centralizzata, l'accesso alle segnalazioni è possibile utilizzando il nome del farmaco o il nome del principio attivo.

Per i farmaci non autorizzati con la procedura centralizzata, l'accesso alle segnalazioni è possibile utilizzando solo il nome del principio attivo.

Segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci per prodotto

Segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci per sostanza

Elenco della A alla Z

Number of Individual Cases

Number of Individual Cases received over time

Number of Individual Cases by EEA countries

Number of Individual Cases by Reaction Groups

Number of Individual Cases for a selected Reaction Group

Number of Individual Cases for a selected Reaction

Line Listing

Evaluating Condition

A/CALIF

ABACAV

ABACAV

ABACAV

ABAGOY

ABALOP

ABABEL

ABATAC

ABCDXN

ABEMAC

ABIRATE

ABROCT

ACALAB

ACAMPR

ACARBOSE*

ACARUS_SIRLO*

ACERUTOLOL*

ACERUTOLOL_HYDROCHLORIDE_HYDROCHLOROTHIAZIDE*

ACERUTOLOL_HYDROCHLOROTHIAZIDE*

ACECLIDINE*

ACECLOFENAC**

ACETASULFONE*

ACENETACIN**

ACENOCOURMADOL*

ACERBOMETAZINE_MAI_FATE_DIROTASSIUM_CHLORAZEPATE_ACERBOMETAZINE_MAI_FATE*

Seriousness Serious

Geographic Origin European Economic Area

Reporter Group Healthcare Professional

Sex Male

Age Group 18-64 Years

Reaction Groups --Select Value--

Reported Suspected Reaction --Select Value--

* Gateway Date 2025

Reset

Run Line Listing Report

For the interpretation of the results, please refer to the key considerations at www.adreports.eu

BANCA DATI EUROPEA: accesso al da

Fonte: AIFA

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



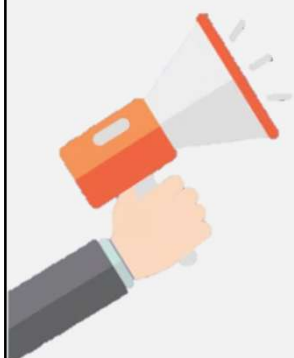
Si tratta di una segnalazione di ADR osservata in **pazienti partecipanti a studi clinici POST MARKETING** (es. studi non interventistici, farmacoepidemiologici, farmacoeconomici, alcuni progetti di Farmacovigilanza attiva, usi speciali dei medicinali - uso compassionevole, 648, uso terapeutico nominale..).



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 CON MODULO CARTACEO

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

Scheda per cittadino (verde)

Scheda per operatore sanitario (blu)

Fonte: AIFA

ELEMENTI MINIMI OBBLIGATORI IN UNA SEGNALAZIONE

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



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

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.

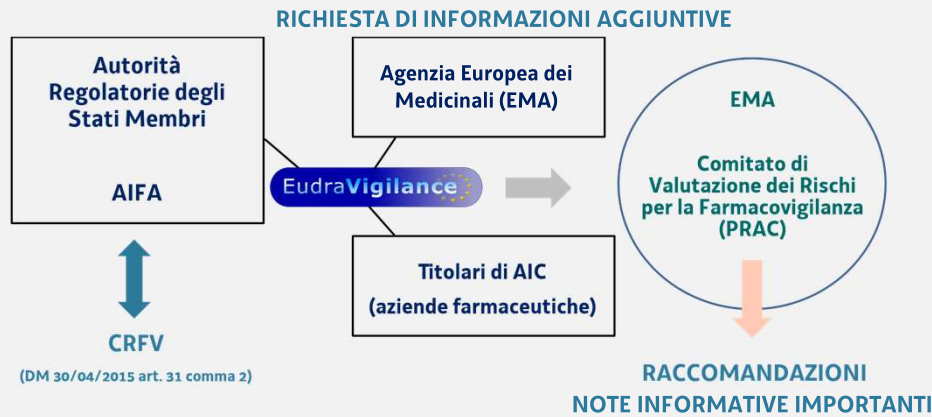
Un segnale non è sufficiente a stabilire una correlazione causale tra il farmaco e l'evento, ma indica la **necessità di ulteriori indagini per chiarire l'associazione osservata.**

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

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



ESEMPIO RACCOMANDAZIONE EMA

EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase (JAK) inhibitors used to treat several 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 trial¹ 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.

¹ Ytterberg SR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2105922

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.

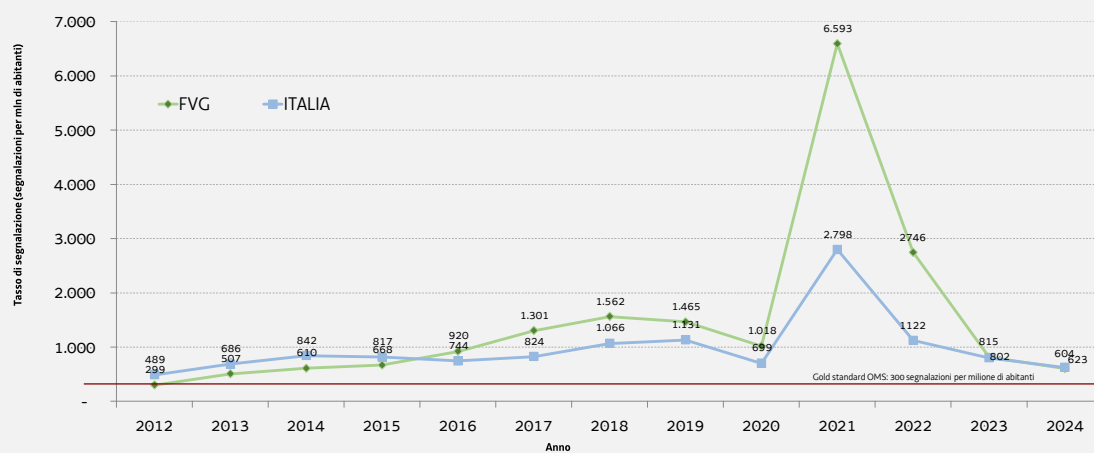
The Committee recommended that these medicines should be used in the following patients only if no suitable treatment alternatives are available: those aged 65 years or above, those at increased risk of major cardiovascular problems (such as heart attack or stroke), those who smoke or have done so for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

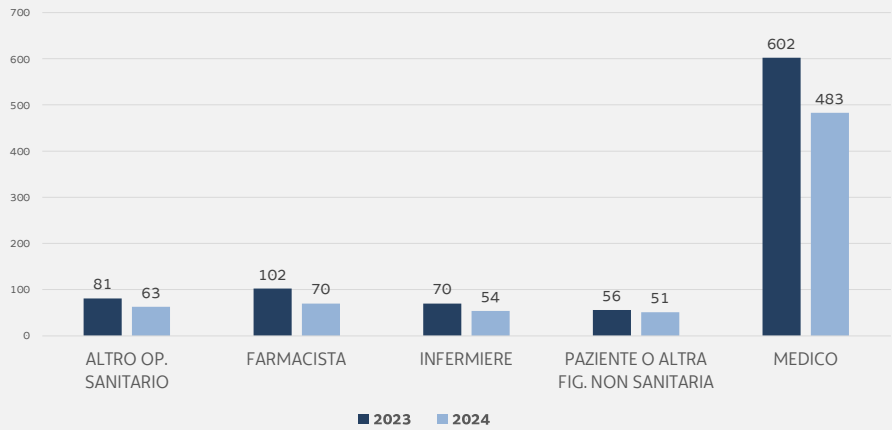
COM'E' LA SITUAZIONE IN FRIULI VENEZIA GIULIA?



Tasso annuo di segnalazione nazionale e regionale 2012-2024



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



Distribuzione delle segnalazioni per **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%



La farmacovigilanza nelle sperimentazioni cliniche mira a garantire la sicurezza e l'efficacia dei farmaci in fase di sviluppo o di approvazione.

Il 31 gennaio 2022 è stato applicato il **nuovo Regolamento** del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014 sulle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso umano - REGOLAMENTO (UE) N. 536/2014), che ha abrogato la Direttiva 2001/20/CE, già recepita nell'ordinamento italiano con il Decreto Legislativo n. 211/2003.

L'obiettivo è l'**armonizzazione della disciplina europea** in materia di sperimentazione cliniche = elevati standard di sicurezza per i pazienti + rafforzare la collaborazione degli Stati Membri nell'ambito delle sperimentazioni

Evento Avverso

Qualsiasi **evento clinico** dannoso che si manifesta in un soggetto che partecipa ad una sperimentazione clinica e che **non ha necessariamente un rapporto causale** con il trattamento farmacologico a cui è sottoposto.

Comprende anche errore terapeutico, abuso, misuso, sovradosaggio, tossicità correlata, reazioni di ipersensibilità

Può verificarsi sia nel periodo di trattamento che in quello di *follow-up*

Reazione Avversa

Qualsiasi **reazione dannosa e indesiderata al trattamento sperimentale**, a prescindere dalla dose somministrata

Reazione Avversa Seria (SAR)

Qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose:

- impone/prolunga un ricovero ospedaliero
- comporta un'invalidità o un'incapacità grave o prolungata
- risulta in un'anomalia congenita o in un difetto alla nascita
- mette in pericolo la vita del soggetto o ne causa il decesso

Se una donna o il partner di un soggetto arruolato presenta una gravidanza durante il periodo di partecipazione allo studio clinico, occorrerà interrompere il protocollo in studio.

Lo sperimentatore, inoltre, ha l'obbligo di seguire la gravidanza fino al suo completamento al fine di valutare eventuali effetti del farmaco sperimentale tardivi.

Evento Avverso Serio Inatteso (SUSAR)

Qualsiasi evento/reazione avversa grave la cui natura, gravità, frequenza o esito **non è coerente con le informazioni di riferimento sulla sicurezza, giudicato serio dallo Sperimentatore e/o dal Promotore**

I PROTAGONISTI



COMITATO ETICO

organismo indipendente, composto da personale sanitario e non, che ha la responsabilità di **garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione** e di fornire pubblica garanzia di tale tutela



SPONSOR

individuo, società, istituzione o organizzazione che, sotto la propria responsabilità, dà inizio, **gestisce, e/o finanzia uno studio clinico**



SPERIMENTATORE

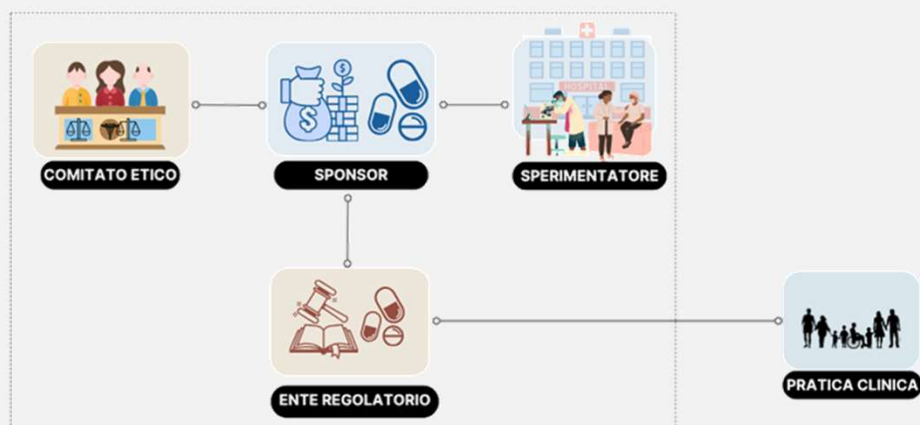
Persona **responsabile della conduzione** dello studio clinico presso un centro di sperimentazione. È responsabile

- dell'identificazione, valutazione, registrazione e notifica di un evento avverso al Promotore (sponsor)
- della valutazione di un AE relativamente a serietà, gravità, correlazione, prevedibilità ed esito dell'evento, rendendosi disponibile ad eventuali ulteriori richieste di informazioni richieste dal Promotore.



Farmaco sperimentale (IMP)

forma farmaceutica di un principio attivo o placebo che viene sperimentata oppure impiegata come riferimento in uno studio clinico, compreso un prodotto autorizzato alla commercializzazione, qualora esso venga impiegato/formulato/confezionato in modo diverso da quello autorizzato, oppure qualora venga utilizzato per un'indicazione diversa da quella approvata, o sia impiegato allo scopo di ottenere ulteriori informazioni su di un uso approvato



COME SEGNALARE EVENTI AVVERSI?

Lo **Sperimentatore** ha il compito di registrare nella scheda di raccolta dati (CRF):

- Eventi avversi gravi (SAE – *serious adverse event*) di IMP (*Investigational Medicinal Product*)
- Eventi avversi non gravi e/o risultati anormali di laboratorio reputati essenziali ai fini della sicurezza, valutandone:
 - “*seriousness*”
 - Nesso di causalità

+ NOTIFICA AL
PROMOTORE
DELLO STUDIO



Notifica degli eventi avversi gravi

- Notifica Immediata

Effettuata immediatamente (entro 24 h) dallo sperimentatore allo sponsor, ad eccezione di quelli per i quali il protocollo o il dossier dello sperimentatore non prevede l'obbligo di notifica immediato.

+ eventuali relazioni di follow up per consentire di determinare se l'evento avverso serio richiede una rivalutazione del rapporto rischio/beneficio della sperimentazione clinica

Notifica degli eventi avversi gravi

- Notifica non immediata

lo sperimentatore effettua la notifica entro un termine adeguato, tenendo conto delle specificità della sperimentazione dell'evento avverso serio, nonché di eventuali indicazioni del protocollo

- Notifica dei non seri e/o risultati anomali

Gli eventi avversi non seri e/o risultati di analisi anomali che il protocollo reputa essenziali ai fini della sicurezza sono notificati allo sponsor in conformità agli obblighi di segnalazione e ai tempi stabiliti nel protocollo.



REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA

Il Promotore:

- Valuta la "seriousness"
- Valuta il nesso di causalità
- Valuta la prevedibilità (*expectedness*)
- Registrare gli eventi avversi
- Notificare i SUSAR all'autorità nazionale e al comitato etico
- Informa gli altri sperimentatori degli eventi avversi
- Elabora una relazione annuale di sicurezza per l'autorità competente e il comitato etico

Valutazione della gravità “seriousness”

Ad ogni evento verrà attribuito un grado (da 1 a 5) in base al giudizio clinico ed eventuali sistemi di classificazione definiti nel protocollo

Grado 1 – lieve: facilmente tollerato dal soggetto (disagio minimo, no interferenza con le attività quotidiane);

.....

Grado 5 – morte;

Valutazione della correlazione nesso causalità

L'evento sarà valutato come:

- Non correlato (evento completamente indipendente dall'IMP)
- Correlazione dubbia (relazione temporale improbabile, plausibili altre cause)
- Correlazione possibile (esiste nesso causale ma possibili altri fattori)
- Correlazione probabile (esiste nesso causale, si evidenzia una variazione clinica al dechallenge)
- Correlato (chiara evidenza di nesso causale)

➡ La reazione sarà valutata come **attesa o inattesa**

Fonte: La Farmacovigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche | CESC VR-RO

Tempistica per la notifica delle SUSAR

SUSARs fatali o che mettono in pericolo di vita



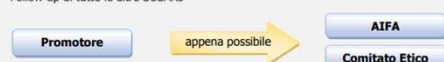
Tutte le altre SUSARs



Follow up di SUSARs fatali o che mettono in pericolo di vita



Follow up di tutte le altre SUSARs



SUSAR: ogni sospetta reazione avversa grave e inattesa correlata all'IMP (medicinale in studio o di confronto), che si verifica nello studio

DSUR

Development Safety Update Reports

L'obiettivo principale è quello di presentare una revisione annuale globale e una valutazione delle informazioni sullo studio pertinenti, per **garantire agli enti normativi che gli sponsor stiano monitorando il profilo di sicurezza dei prodotti medicinali sperimentali.**

PSUR

Periodic Safety Update Report

Si tratta di una valutazione periodica del rapporto beneficio-rischio di un medicinale: fornisce un'analisi della sua sicurezza ed efficacia **durante il suo ciclo di vita.**

NB: La presentazione degli PSUR non esenta il Titolare AIC dall'obbligo di segnalare eventuali nuove informazioni sulla sicurezza e l'efficacia del prodotto!

RMP

Fonte:EMA

Risk management plan

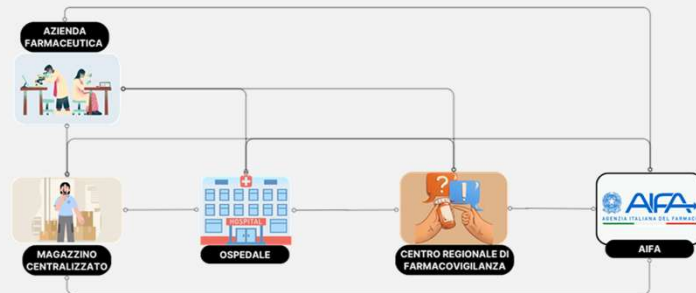
Includere informazioni su:

- profilo di sicurezza di un medicinale
- come prevenire o ridurre al minimo i rischi per i pazienti
- studi volti ad acquisire maggiori conoscenze sulla sicurezza e l'efficacia del medicinale
- misurazione dell'efficacia delle misure di riduzione al minimo dei rischi

Nell'Unione europea (UE), le aziende devono presentare un RMP all'Agenzia al momento della richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio

➡ continuamente modificato e aggiornato per tutta la durata di vita del medicinale

ESERCITAZIONE PRATICA



Join at menti.com | use code 6239 9554

Mentimeter

Instructions

Go to
www.menti.com

Enter the code

6239 9554



Or use QR code



UROCHINASI

..un caso clinico di carenza, importazione parallela e contaminazione batterica

Gruppo terapeutico: **Trombolitici**

ATC: **B01AD04** - Urochinasi

H/OSP

- L'urochinasi è un enzima estratto dall'urina umana, che si presenta in due forme di peso molecolare rispettivamente 54.000 e 33.000 daltons.
- La principale attività farmacologica dell'urochinasi è costituita dalla capacità di lisare i trombi: più facilmente quelli recenti che quelli invecchiati; più velocemente i trombi venosi, ricchi di reticoli di fibrina che quelli arteriosi, caratterizzati dalla rapida formazione di aggregati piastrinici su cui si sovrappongono strati successivi di elementi figurati ematici e fibrina. Tuttavia anche l'azione litica sui trombi arteriosi è efficace, specie se l'urochinasi viene iniettata in situ
- Nell'uomo l'urochinasi possiede una emivita di 9-16 minuti, diversa a seconda delle modalità di somministrazione.
- È significativamente più lunga quando viene somministrata per infusione (16,1 minuti) che in seguito ad iniezione endovenosa singola (9,3 minuti).

4.INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

UROCHINASI è indicata in tutte le forme acute di occlusioni venose o arteriose di origine trombotica od embolica di recente formazione comprendenti:

- embolia polmonare;
- occlusioni arteriose periferiche;
- infarto del miocardio da probabile o accertata trombosi coronarica;
- trombosi venose;
- tromboembolie cerebrali;
- trombosi dei vasi centrali retinici;
- emorragie del vitreo e della camera anteriore dell'occhio;
- coaguli negli shunts artificiali artero-venosi (coaguli di sangue dovuti alla presenza di collegamenti creati chirurgicamente tra vene ed arterie).

4.8 - Effetti indesiderati

Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità, anafilassi
Patologie del sistema nervoso	Emorragia intracranica, accidente cerebrovascolare
Patologie vascolari	Emorragia, ipotensione, tromboembolia, inclusa embolia polmonare
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi, dispnea, cianosi
Patologie gastrointestinali	Emorragia gengivale, emorragia gastrointestinale, emorragia retroperitoneale, perforazione intestinale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea, porpora, orticaria, prurito
Patologie epatobiliari	Emorragia epatica
Patologie renali e urinarie	Ematuria, emorragia urogenitale, insufficienza renale acuta
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ematoma in sede di infusione, ematoma in sede di puntura, reazioni in sede di infusione, febbre, brividi
Esami diagnostici	Ematocrito diminuito, emoglobina diminuita, enzimi epatici aumentati
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Pseudoaneurisma vascolare

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

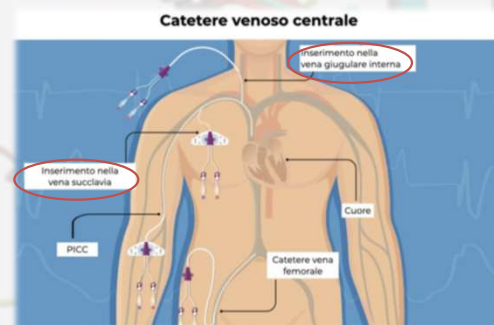
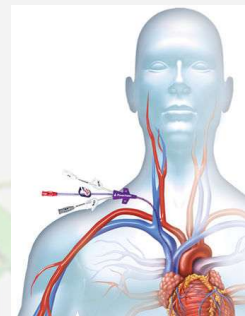
Agenti trasmissibili

UROCHINASI contiene urochinasi altamente purificata ottenuta dall'urina umana. I medicinali prodotti con materie prime di origine umana hanno il potenziale di trasmettere agenti infettivi. Le procedure di inattivazione e purificazione riducono quasi completamente i rischi, ma non può essere totalmente esclusa la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Ciò si applica anche a virus e altri patogeni emergenti o sconosciuti.

CATETERE VENOSO CENTRALE

È progettato per l'emodialisi e l'aferesi a lungo termine. Può essere inserito per via percutanea e la sua posizione ideale è nella vena giugulare interna. Sebbene questo catetere possa essere inserito nella vena succlavia, la vena giugulare interna è il sito preferito.

Per mantenere le massime prestazioni, si raccomanda di sostituire questo catetere dopo 18 mesi di utilizzo.





PERCHÉ SI INFETTA IL CATETERE VENOSO CENTRALE

Dal punto di vista della patogenesi l'infezione del catetere venoso centrale è associata sostanzialmente alle proprietà fisiche del CVC, alle caratteristiche dei batteri (virulenza, idrofilia ecc.) che aderiscono al materiale plastico di cui il catetere è composto, ed alla presenza di proteine specifiche sintetizzate dall'organismo umano¹⁴.

A questi elementi vanno aggiunti alcuni fattori di rischio rappresentati principalmente da:

- condizioni cliniche del paziente (severità della malattia di base, immunocompetenza);
- **durata (superiore a 7 giorni) e sede della cateterizzazione** (la sede succlavia è considerata a minor rischio di infezione rispetto alla sede giugulare e femorale¹⁶);
- contaminazione delle vie di ingresso del catetere;
- tipologia e modalità della medicazione;
- infusione di soluzioni contaminate;
- Catetere venoso centrale multilume (vedi sopra)
- accesso blind (l'uso dell'ecografo riduce il rischio di CR-BSI e trombosi catetere-correlata)^{5,13}.

La diagnosi di infezione da catetere venoso centrale è alquanto complessa specie in ambiente ospedaliero/intensivistico dove le condizioni cliniche del paziente (sovrainfezioni) e la comune associazione con terapia antibiotica rappresentano dei fattori confondenti importanti e nel caso di cateteri a lunga permanenza. La diagnosi di infezione del CVC viene formulata attraverso le osservazioni cliniche, microbiologiche e di laboratorio²⁷. In prima istanza è necessario distinguere tra infezione locale e batteriemia.

La patogenesi delle infezioni correlate a catetere venoso centrale comprende i punti descritti sopra e riconosce le seguenti fasi¹³:

- a. colonizzazione della cute del paziente da parte di un batterio opportunisto residente o transiente;
- b. migrazione microbica nel tratto sottocutaneo in coincidenza del sito di inserzione del catetere;
- c. colonizzazione microbica della punta del catetere.

È anche possibile la contaminazione del lume del catetere a causa dell'impiego di fluidi contaminati.

Sebbene la diagnosi delle infezioni CVC-correlate non rientri negli obiettivi di questo protocollo, si indicano alcuni elementi che possono essere utili per individuare l'infezione e le norme di comportamento da seguire nelle procedure di sostituzione.

Rappresenta una possibilità di infezione CVC correlata l'esistenza di:

- febbre sconosciuta non riconducibile alla presenza di un organo o apparato infetto specie se associata a leucocitosi,
- stato settico,
- emoculture positive, in pazienti portatori di catetere venoso centrale.

Talvolta questo quadro si associa alla presenza di un arrossamento in corrispondenza del punto di inserzione del catetere. Questo segno, considerato importante soprattutto se accompagnato alla comparsa di secrezioni purulente, va immediatamente segnalato al personale medico che dovrà prendere in considerazione la sostituzione del catetere.

IPOTESI DI MECCANISMO EZIOPATOGENETICO



L'approfondimento eseguito riguarda la coppia farmaco-reazione Urocinasi - Contaminazione batterica del prodotto che ha causato molteplici complicanze: infezioni/batteriemi/sepsi/brividi di febbre/ipertensione. Le Aziende sanitarie segnalatrici hanno individuato la causa nella contaminazione da parte del batterio *R. mannitolilytica* di un particolare lotto di farmaco di urocinasi d'importazione infuso a pazienti dializzati. Si ipotizza una possibile **contaminazione a livello produttivo del medicinale, forse dell'acqua utilizzata** (essendo il microorganismo un batterio ambientale, per la sua capacità di superare i filtri 0,2 micron, oltre che la resistenza a temperature elevate).

La somma di diversi fattori concomitanti quali il medicinale contaminato da un batterio in grado di formare biofilm e l'infusione tramite cateteri permanenti per lunghi periodi in pazienti in dialisi a lungo termine per insufficienza renale cronica, ha permesso lo sviluppo di diverse infezioni nosocomiali rivelatesi ad esito fatale in tre casi.

Si segnala che, nel caso di pazienti dializzati non a lungo termine, ma in **"acuto"** con lo stesso lotto di medicinale, non si sono verificate ADR/infezioni.

RALSTONIA MANNITOLYLITICA

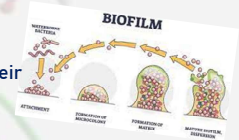
- *Ralstonia mannitolilytica* is an **aerobic**, non fermentative, oxidase positive, **gram negative** soil bacterium.
- *Ralstonia* infection though **rare**, has become the **emerging nosocomial pathogens** in hospital settings.

→ Despite *Ralstonia* low virulence factor, it may still potentially inflict harmful damage in the immunocompromised patients.

- These microorganisms are capable of creating a polysaccharide matrix cover (**biofilm**), which enhances their resistance to antibiotics and helps them survive in harsh conditions for a prolonged time.
- They can also penetrate **0.2 µm filters** that are used for the terminal sterilization of most medical products.
- They have been reported to survive mild hospital disinfectants like **chlorohexidine 5%** and **ethacridine lactate** solutions.
- *Ralstonia* spp. persists in sterile solutions due to its ability to grow and survive over a **wide range of temperatures** (15–42 °C)

These factors contribute to the dissemination of the bacteria and the contamination of medical equipment (air conditioners) and products (normal saline and other solutions flushed through indwelling devices), resulting in the aforementioned hospital outbreaks

- Lim, Christopher Thiam Seong, and Sut Enn Lee. "A Rare Case of *Ralstonia Mannitolilytica* Infection in an End Stage Renal Patient on Maintenance Dialysis During Municipal Water Contamination." *Pakistani Journal of Medical Sciences* 33.4 (2017): 1047–1049. Web.
- Papagrigoriakis E, Vavourakis M, Vlachos C, Zachariou D, Galanis A, Marouglanis V, Polyzois V, Pneumatics S. Osteomyelitis Caused by *Ralstonia mannitolilytica*, a Rare Opportunistic Pathogen. *Cureus*. Apr 14;14(4):e24151
- Marta Carreira, Clara Gomes, Margarida Silva, Raquel Duro, *Ralstonia mannitolilytica* endocarditis: A case report, *IDCases*, Volume 22, 2020, e01003, ISSN 2214-2509



RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA

Notifiche ? FAQ

Dashboard / RNF / Attività Centro Regionale

Torna alla Dashboard

ATTIVITÀ CENTRO REGIONALE

Data Inserimento:

da

2 maggio 2023

a

22 maggio 2023

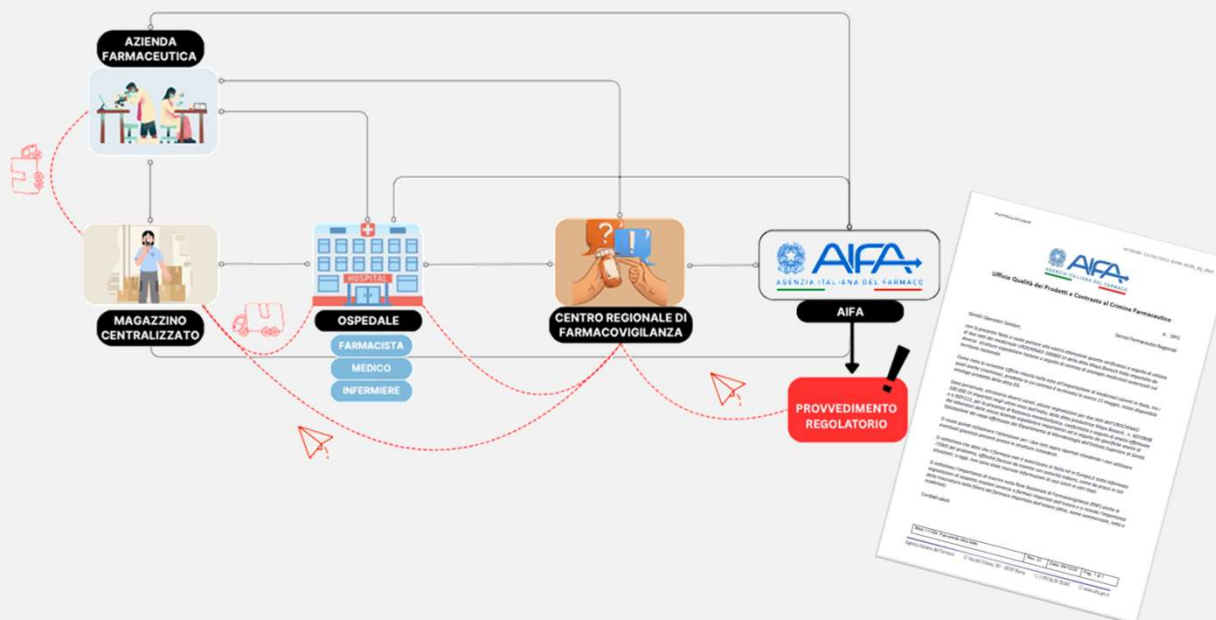
AZZERA FILTRI

RICERCA

Da visualizzare	Da controllare	Necessitano di follow up	Completate
18 ADR gravi	UROCHINASI-BATTERIEMIA/SETTICEMIA/CONTAMINAZIONE BATTERICA		

- IN 14 CASI A RISOLUZIONE COMPLETA, 4 I CASI CODIFICATI CON IL DECESSO
- SEGNALATORE: FARMACISTA/MEDICO
- SOSPETTO: UROCHINASE 100.000 UI F [ESTERO], (probabili farmaci concomitanti).
- INDICAZIONE D'USO: TROMBOLISI CATETERE MEDIATA
- SEGNALAZIONI SPONTANEE
- UN SOLO CASO DI RECHALLENGE CONFERMATO
- PAZIENTI DI ETÀ COMPRESA TRA I 51 E 92 ANNI, DIALIZZATI E SPESSO AFFETTI DA DIVERSE COMORBILITÀ

Fonte: Regione FVG



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 sperimentatori, operatori sanitari, pazienti, Agenzie Regolatorie e Società Scientifiche.





REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA

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