





PROCEDURA OPERATIVA

Segnalazione di Sospette Reazioni Avverse a Farmaci, Vaccini, Prodotti Naturali e Medicine Alternative

1. Premessa	pag. 3
2. Definizioni	pag. 3
3. Sigle	pag. 4
4. Competenze	pag. 4
5. Modalità Operative	pag. 5
Chi può segnalare	pag. 5
Come si segnala	pag. 5
Cosa segnalare	pag. 5
Tempistica	pag. 6
Attività del RLFV	pag. 6
Qualità della segnalazione	pag. 6
6. Fitosorveglianza	pag. 7
7. Emergenza Covid-19	pag. 7
1.1 Terapia farmacologica	pag. 7
1.2 Vaccinazione Covid-19	pag. 8
Bibliografia	pag. 8
Riferimenti normativi	pag. 8
Sitografia	pag. 9
Allegati	

Stato delle Revisioni

Rev	Data	Modifica	Redazione	Approvazione
00	20.07.2020	Prima emissione	Dott.ssa Brunella Piro Responsabile UOSD FV 	
01	14.01.2021	Revisione	Dott.ssa Brunella Piro Responsabile UOSD FV 	

1. Premessa

La presente Procedura descrive le modalità di segnalazione di sospetta reazione avversa a Farmaci e Vaccini (Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza) ed a Prodotti naturali e Medicine Alternative (Fitovigilanza), mettendo a disposizione del personale sanitario indicazioni pratiche utili per la gestione delle stesse.

2. Definizioni

La **Farmacovigilanza** è l'insieme delle attività che contribuiscono alla tutela della salute pubblica, finalizzate all'identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato all'uso dei medicinali, per assicurare un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione.

Le principali fonti da cui ricavare dati di sicurezza sono segnalazioni di sospette reazioni avverse, studi clinici, letteratura scientifica, rapporti periodici di sicurezza inviati dalle industrie farmaceutiche.

La **Vaccinovigilanza** si occupa della raccolta, valutazione ed analisi degli eventi avversi che occorrono a seguito di immunizzazione (AEFI, Adverse Event Following Immunization).

Il sistema di **Fitovigilanza** permette il monitoraggio delle reazioni avverse ai prodotti cosiddetti "naturali" ed integratori alimentari, con lo scopo di aumentare le conoscenze sul profilo di attività dei singoli componenti e delle loro possibili interazioni, attraverso sistemi di "segnalazione spontanea", permettendo una quanto più precoce rilevazione di eventuali segnali di rischi o di allarme.

Per **Reazione Avversa** si intende una risposta nociva e non intenzionale conseguente all'uso di un medicinale. Pertanto possono essere oggetto di segnalazione anche le reazioni avverse derivanti da errore terapeutico, abuso, misuso, uso off-label, sovradosaggio ed esposizione professionale.

- Per **overdose** si intende la somministrazione di una quantità di medicinale, assunta singolarmente o cumulativamente, superiore alla massima dose raccomandata secondo le indicazioni autorizzate del prodotto.
- Uso **off-label** si riferisce a impieghi del medicinale usato intenzionalmente per finalità mediche diverse dalle condizioni autorizzate da scheda tecnica (diversa indicazione, diversa modalità di somministrazione, diverso dosaggio ecc).
- Il termine **misuso** si riferisce a situazioni in cui il medicinale è usato intenzionalmente ed in modo inappropriato non in accordo con le condizioni di autorizzazione.
- Il termine **abuso** si riferisce ad un intenzionale uso eccessivo del medicinale, sporadico o persistente, accompagnato da effetti dannosi fisici o psicologici.
- Per **esposizione occupazionale** si intende l'esposizione ad un medicinale come risultato di un impiego professionale o non professionale.

La **Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)** è il sistema per il monitoraggio della sicurezza dei medicinali attivo in Italia, che permette la raccolta, gestione e analisi delle segnalazioni di sospette ADR a medicinali (inclusi i vaccini) e realizza al contempo un network tra tutti gli utenti (AIFA, RLFV, CRFV, le Regioni, le aziende farmaceutiche).

EudraVigilance (EV) è la piattaforma europea per la segnalazione delle sospette reazioni avverse ai medicinali autorizzati o in fase di sperimentazione clinica nell'UE.

Il **MedDRA** è il dizionario medico utilizzato per le attività regolatorie ed individua la terminologia medica internazionale, elaborata nell'ambito del The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH).

3. Sigle

ADR	Reazione avversa ai farmaci (adverse drug reaction)
AEFI	Adverse Event Following Immunization
AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
ATC	Sistema di classificazione Anatomico Terapeutico e Chimico per i medicinali
CRFV	Centro Regionale di Farmacovigilanza
EMA	Agenzia Europea per i Medicinali
FV	Farmacovigilanza
GVP	Guideline on good pharmacovigilance practices
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
RNF	Rete Nazionale di Farmacovigilanza
RLFV	Responsabile locale di Farmacovigilanza
UOSD	Unità Operativa Semplice Dipartimentale

4. Competenze

ATTIVITÀ	FIGURA RESPONSABILE/COINVOLTA
Segnalazione	Medico, Farmacista, altro operatore sanitario (infermiere, centro antiveneno e altre figure professionali), avvocato, paziente/Cittadino o altra figura professionale non sanitaria.
Verifica congruità delle informazioni e completezza della scheda	RLFV
Validazione in Vigifarmaco	RLFV
Inserimento nella RNF	RLFV
Monitoraggio decorso ADR	Segnalatore, RLFV
Feedback	RLFV
Valutazione dati di FV nazionali	CRFV, AIFA

5. Modalità Operative

Chi può segnalare?

Sono tenuti a segnalare tutti gli **operatori sanitari**: medici, infermieri, farmacisti, terapeuti, tecnici. Possono segnalare anche i **cittadini** su apposita scheda di segnalazione. (Direttiva 2010/84/UE e successive)

Come si segnala?

Le sospette reazioni avverse a medicinali devono essere segnalate attraverso la compilazione dei modelli di **scheda elettronica** o **scheda cartacea**, scaricabili dal portale AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>).

È preferibile l'uso della scheda in versione elettronica in quanto più completa, compilabile online e inviabile per posta elettronica.

Sono individuate una scheda elettronica dedicata alla segnalazione da parte dell'operatore sanitario (Allegato 1) ed una dedicata alla segnalazione da parte del cittadino (Allegato 2).

La scheda debitamente compilata deve essere inviata al RLFV della propria struttura di appartenenza, in particolare per l'ASP di Cosenza:

Dott.ssa Brunella Piro
UOSD – Farmacovigilanza
Via Medaglie d'Oro, 10 Cosenza (CS)
E-mail: farmacovigilanzacs@aspcs.gov.it
Tel: 0984/8933214

Quando il cittadino effettua la segnalazione di sospetta reazione avversa, nella scheda dedicata, è richiesta l'indicazione del medico curante, se questo è stato informato della reazione e se può essere contattato dal RLFV, al fine di una più esaustiva descrizione del caso, qualora questo si renda necessario.

È inoltre possibile segnalare utilizzando il sistema web-based **Vigifarmaco** utilizzando il sito www.vigifarmaco.it alla sezione "invia una segnalazione e seguendo la procedura guidata. Gli operatori sanitari potranno creare un account personale su vigifarmaco onde seguire le proprie segnalazioni. Il RLFV è censito in quanto tale e riceve, ad ogni segnalazione effettuata che sia di sua competenza, una mail di alert, al fine della necessaria validazione ed inserimento in RNF della segnalazione stessa.

Cosa segnalare

Tutte i sospetti eventi avversi di cui si venga a conoscenza, occorsi in corso di trattamento farmacologico o a seguito di vaccinazione, anche che non abbiano necessariamente una relazione causale con lo stesso.

L'OMS raggruppa in cinque categorie gli eventi avversi successivi a immunizzazione (AEFI):

- evento correlato alle caratteristiche intrinseche del vaccino (es. reazioni locali, febbre, etc.)
- evento correlato a un difetto di qualità del vaccino
- evento correlato ad errore di immunizzazione (es. infezione per fiala multi dose contaminata)
- evento correlato ad ansia da immunizzazione
- evento coincidente

Tempistica

Le sospette ADR da medicinali vanno segnalate entro 2 giorni da quando il medico/farmacista/altro operatore sanitario ne viene a conoscenza. L'obbligo scende a 36 ore in caso di ADR da medicinali di origine biologica, inclusi i vaccini.

Attività del Responsabile Locale di Farmacovigilanza (RLFV)

Il RLFV gestisce tutte le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse ricevute in qualsiasi formato e da qualsiasi segnalatore.

Il RLFV, dopo aver verificato la congruità delle informazioni e la completezza dei dati ricevuti, effettua l'inserimento della segnalazione in RNF, o in alternativa la validazione in Vigifarmaco, entro 7 giorni dalla data di ricevimento della scheda di segnalazione.

Il RLFV codifica tutte le reazioni descritte presenti nella scheda di segnalazione attraverso la selezione dei termini MedDRA, a meno che facciano parte di una diagnosi già riportata nella scheda.

Il RLFV inserisce i medicinali/principi attivi presenti nella scheda di segnalazione con il codice ATC/AIC.

Tutte le segnalazioni di sospette ADR raccolte nella RNF confluiscono giornalmente nel sistema europeo Eudragilance e in seguito trasmesse anche al database mondiale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità Vigibase.

Qualità della segnalazione

Una segnalazione si considera "valida" solo se presenta i seguenti 4 requisiti minimi:

- **Segnalatore identificabile:** qualifica, nome e cognome e, se non sono presenti, almeno l'informazione sul numero di telefono o indirizzo email o indirizzo completo.
- **Paziente:** identificato attraverso le iniziali (nome e cognome) e almeno un'informazione riguardante il sesso, età o la data di nascita.
- **Reazione avversa:** almeno un evento avverso (sintomo o diagnosi) occorso al paziente ritenuto dal segnalatore potenzialmente correlabile al trattamento farmacologico.
- **Farmaco/Vaccino sospetto:** va indicato il medicinale o principio attivo; si raccomanda fortemente di inserire il nome commerciale del prodotto e nel caso di prodotti biologi anche il numero di lotto (art 102, lettera g, Direttiva 2010/84/UE; art 28, Regolamento di esecuzione (UE) 520/2012).
 - ✓ Nel caso di **medicinali equivalenti** si raccomanda di riportare anche il nome dell'azienda farmaceutica.
 - ✓ nel caso di **vaccino**, è necessario inoltre inserire nella segnalazione:
 - numero di lotto e scadenza
 - numero di dose ricevuta
 - data e ora della somministrazione
 - sede della somministrazione
 - descrizione di eventuali problemi correlati alla somministrazione

Tuttavia, pur essendo i quattro elementi minimi su indicati sufficienti per considerare valida una segnalazione da un punto di vista regolatorio, difficilmente questi elementi da soli consentono un'adeguata valutazione clinica del caso. Pertanto, se non sono disponibili altre informazioni all'atto dell'inserimento, che comunque va fatto nei termini previsti dalla legge, informazioni aggiuntive possono essere acquisite ed inserite in rete dal RLFV attraverso la funzione di "aggiornamento" della scheda per consentire un'appropriata valutazione.

Ulteriori specifiche o richieste di informazioni aggiuntive e follow-up utili alla valutazione del caso, possono essere richieste dal RLFV contattando il segnalatore attraverso i recapiti forniti nella scheda di segnalazione.

Tali informazioni una volta inserite in RNF genereranno una informativa di ritorno anche al segnalatore nel caso di VigiFarmaco, e comunque sempre al RLFV e al CRFV. (GVP Module VI Rev 2).

Elementi utili da inserire per completezza e successiva valutazione delle segnalazioni sono inoltre:

- gravità della reazione
- esito della reazione
- eventuali esami e dati di laboratorio
- presenza di patologie concomitanti o di condizioni predisponenti
- assunzione concomitante di farmaci o di altri prodotti

6. Fitosorveglianza

Dal 12 dicembre 2018 è attivo il sito **VigiErbe** (www.vigierbe.it) attraverso cui è possibile segnalare, online, le sospette reazioni avverse che si verificano dopo l'assunzione di:

- integratori alimentari
- prodotti erboristici
- preparazioni magistrali (per esempio a base di cannabis per uso medico)
- medicinali omeopatici (non registrati come medicinali)
- altri prodotti di origine naturale.

La segnalazione può essere effettuata anche tramite scheda cartacea (Allegato 3) presente sul sito https://www.epicentro.iss.it/fitosorveglianza/sorv_reaz-avv

In tal caso la scheda andrà trasmessa al numero di FAX indicato

7. Emergenza Covid-19

7.1 Terapia farmacologica Covid-19

Nel corso dell'emergenza COVID-19 AIFA ha richiamato l'attenzione di tutti gli operatori sanitari e dei pazienti sull'importanza di segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa riscontrata a seguito dell'uso dei medicinali per il trattamento dell'infezione da COVID-19.

Ci si riferisce sia ai medicinali utilizzati per uso compassionevole e off-label, per il trattamento del COVID-19 sia ai medicinali che si stanno assumendo per trattare condizioni preesistenti e a lungo termine.

A tal proposito AIFA ha pubblicato sul proprio sito i medicinali che è possibile utilizzare per il trattamento a domicilio dei pazienti sintomatici, tali schede vengono periodicamente aggiornate.

Per tali segnalazioni, il RLFV dovrà utilizzare i due termini MedDRA disponibili nel campo "indicazioni": *Infezione da Coronavirus* e *Test per Coronavirus positivo*. Essendo i due termini non specifici, risulta importante dettagliare nel campo sintesi del caso: infezione da Coronavirus (COVID-19).

Le segnalazioni rilevate in corso di studi clinici interventistici, invece, devono essere inserite nel CVCT module di Eudravigilance.

In considerazione del largo uso off-label dei medicinali per il trattamento di infezione da coronavirus, le segnalazioni di sospetta reazione avversa rappresentano un'importante fonte di informazioni di sicurezza, pertanto risulta fondamentale che i dati contenuti in esse siano il più possibile completi.

7.2 Vaccinazione Covid-19

Il 27 dicembre 2020 è iniziata la campagna vaccinale contro SARS-Cov-2/COVID-19, a seguito della autorizzazione, il 21 dicembre 2020, da parte di EMA del primo vaccino denominato COMIRNATY, sviluppato e prodotto da Pfizer/BionTech.

In data 6 gennaio 2021 è stato approvato anche il vaccino Covid-19 mRNA Moderna.

La segnalazione di sospette reazioni avverse ai Vaccini Covid-19 segue le indicazioni riferite alla segnalazione di tutti i vaccini, AIFA sottolinea altresì l'importanza in tal caso della sorveglianza post-marketing, strumento essenziale per la definizione nella popolazione reale del profilo di sicurezza ed individua una scala di priorità per l'inserimento in rete di tali segnalazioni da parte dei RLFV.

In particolare si chiede di segnalare qualsiasi “**evento avverso che segue la vaccinazione**” (AEFI), ovvero 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). Infatti, soprattutto negli studi iniziali, la raccolta e l'analisi di tutte queste segnalazioni consente una migliore valutazione del rapporto rischio/beneficio del vaccino.

Si ribadisce quindi che le segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccini devono:

- riportare iniziali nome e cognome, età e sesso di chi ha avuto il sospetto evento avverso;
- riportare la descrizione dettagliata dell'evento;
- riportare in maniera chiara il vaccino somministrato con il **nome commerciale e numero di lotto**;
- riportare le informazioni sul numero della dose effettuata (I, II) e/o richiamo;
- indicare l'ora di somministrazione e la modalità di somministrazione: luogo (punto vaccinale ospedaliero – PVO, punto vaccinale territoriale – PVT, punto vaccinale in struttura residenziale –PVSR), sede dell'iniezione.
- indicare qualifica e contatti del segnalatore (vedi punto 4.Competenze).

Per una più completa valutazione degli eventi avversi sarebbe opportuno anche inserire le informazioni su orario di inizio del sospetto evento avverso, andamento nel tempo dei sintomi e loro evoluzione.

È sempre buona norma comunicare eventuali trattamenti concomitanti (farmaci, integratori ecc.) e comorbilità ai fini di una corretta e quanto più possibile esaustiva valutazione all'interno della RNF.

Bibliografia

RIFERIMENTI NORMATIVI

- Direttiva 2010/84/UE (21 luglio 2012) e successive
- Regolamento di esecuzione (UE) 520/2012 (10 luglio 2012)
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI - Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2)
- Comunicato AIFA 16.03.2020
- Comunicato EMA 21.04.2020
- Comunicato AIFA 148253 del 30.12.2020 ai CRFV/RLF relative alla gestione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini Covid-19
- Comunicato AIFA 625 del 13.01.2021
- Comunicazione CRFV Calabria prot. 13077 del 15.01.2021

SITOGRAFIA

- <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>
- www.vigifarmaco.it
- www.vigierbe.it
- <https://www.aifa.gov.it/-/aggiornamento-procedura-operativa-per-le-attivita-dei-responsabili-locali-di-farmacovigilanza-rlfv-01-10-2018->
- https://www.epicentro.iss.it/fitosorveglianza/sorv_reaz-avv
- www.appropriatezza.com
- <https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>
- <https://www.sifoweb.it/notizie-varie/4728-covid-19-istruzione-operativa-sifo-sifap-per-l-allestimento-del-vaccino-covid-19-mrna-bnt162b2-rev-02.html>
- <https://www.sifoweb.it/notizie-varie/4733-covid-19-istruzione-operativa-sifo-sifap-per-l-allestimento-del-vaccino-covid-19-moderna.html>

Allegati

Allegato 1: Scheda per Operatore sanitario

Allegato 2: Scheda per Cittadino

Allegato 3: Scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa a prodotti a base di piante officinali e a integratori alimentari