

# Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2012-2013

# COSMETOVIGILANZA: OBBLIGHI E ADEMPIMENTI DI UN'AZIENDA FARMACEUTICA CON L'ENTRATA IN VIGORE DEL REGOLAMENTO (CE) N. 1223/2009

Cosmetovigilance: commitment and compliance in a pharmaceutical Company with the entry into force of the Regulation (EC) n. 1223/2009

## Paola Pirrotta, Mauro Lepore

Sanofi-Aventis SpA

#### Parole chiave

Cosmetic product
Cosmetovigilance
Serious undesirable effect
(SUE)
Regulation 1223/2009
Pharmaceutical company
SOP

#### Abstract

Background: On  $11^{\rm th}$  of July 2013 entered into force the Regulation n. 1223/2009 of the European Parliament and the Council of 30 November 2009.

This Regulation provides a method for the implementation of a cosmetovigilance system with the aim to harmonize European normative of all Member States about cosmetic products. In order to increase the safety of these products, the regulation is addressed to Health Authorities, industries, health care professionals and for the first time to consumers too.

*Objectives*: This paper has the aim to describe the steps required and performed by a pharmaceutical company, which also markets cosmetic products, to comply with the new Regulation, for the management of safety issues.

*Methods*: The process started with the collection of the documents related both to old and new legislation and effective SOPs, proceeded with the analysis of the documents retrieved, going through the sharing of this information with the company functions involved in the management of cosmetic products (Regulatory Affairs, Pharmacovigilance, Quality Assurance Units and Sales Force)

Afterwards an official document was created for managing the safety of cosmetic products: an updated Standard Operative Procedure. Before the implementation of Reg. 1223/2009, HA had the central role in the notification of undesirable effects, while the HCP and the consumer have only a marginal role.

The regulation introduces the concepts of reporting serious undesirable effects to local Health Authorities (HA). It gives a central role to the consumer who has, for the first time, an easily access to the information regarding undesirable effects, composition, labeling and packaging, and the possibility to report the undesirable effects experienced directly to Health Authorities. This paper describes the advantages obtained by Consumers, Health Care Professionals, Member States and Companies, with the entry into force of this regulation.

*Conclusions*: The paper shows how a pharmaceutical company becomes compliant with the Regulation n.1223/2009 in the managing of cosmetic products.

Corrispondenza: Paola Pirrotta. E-mail: paola.pirrotta@gmail.com

#### Introduzione

Negli ultimi anni la Comunità Europea ha adottato un sistema di sorveglianza dei prodotti per la cura della persona utilizzati dai consumatori, attraverso l'aggiornamento delle normative vigenti. In considerazione dei risultati ottenuti con l'implementazione della vigilanza sui farmaci e sui dispositivi medici, le autorità sanitarie hanno sviluppato un sistema di gestione dei prodotti cosmetici avente l'obiettivo di garantirne un utilizzo sempre più sicuro.

Tale nuovo sistema è stato introdotto con il Regolamento n. 1223/2009 del Parlamento e del Consiglio Europeo del 30 novembre 2009 (di seguito: "Regolamento"), pubblicato nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea il 22 dicembre 2009 e entrato in vigore l'11 luglio2013. Il Regolamento fornisce un metodo per la realizzazione di un sistema di cosmetovigilanza con l'obiettivo di armonizzare la normativa europea sui prodotti cosmetici, in tutti gli Stati membri.

Al fine di aumentare la sicurezza dei prodotti cosmetici, il Regolamento coinvolge le Autorità Sanitarie, le industrie, gli operatori sanitari e per la prima volta anche gli stessi consumatori.

Il Regolamento ha sostituito la direttiva 76/768/CEE e i relativi emendamenti, che hanno regolamentato la composizione, l'etichettatura e l'imballaggio dei prodotti cosmetici nell'Unione europea dal 1976 al 2013.

Il presente lavoro ha lo scopo di mostrare quali siano i requisiti e gli obblighi di un'azienda farmaceutica, che commercializza anche prodotti cosmetici, per essere conforme alle normative e, pertanto, gestire la sicurezza di tali prodotti.

Verrà di seguito illustrato un esempio di come l'azienda ha adempiuto al Regolamento: dall'analisi della normativa, alla collaborazione tra le diverse funzioni aziendali, fino alla pubblicazione di una nuova versione di procedura operativa standard (*Standard Operative Procedure*, SOP) sulla gestione degli effetti indesiderati dei prodotti cosmetici.

#### Box 1 - Definizioni utili

Regolamento: strumento giuridico che impone norme chiare e dettagliate che non lasciano spazio a divergenze nel recepimento da parte degli Stati membri. Viene attuato nello stesso momento all'interno della Comunità Europea.

<u>Prodotto cosmetico</u>: qualsiasi sostanza o miscela destinata ad essere applicata a contatto con le parti esterne del corpo umano (epidermide, sistema pilifero e capelli, unghie, labbra, organi genitali esterni) oppure sui denti e sulle mucose della bocca, allo scopo esclusivamente o prevalentemente di pulirli, profumarli, modificarne l'aspetto, proteggerli, mantenerli in buono stato o correggere gli odori corporei (Regolamento 1223/2009).

<u>Cosmetovigilanza</u>: raccolta, valutazione e monitoraggio delle segnalazioni spontanee di eventi indesiderati osservati durante o dopo l'uso, normale o ragionevolmente prevedibile, di un prodotto cosmetico. Cosmetovigilanza contribuisce alla sorveglianza dei prodotti immessi in commercio. (*SUE Reporting Guidelines*, Commissione UE)

#### Metodi

Raccolta [1]

Il processo è iniziato con la raccolta dei documenti riguardanti la normativa (**Figura 1**) e le SOP aziendali attive.

Analisi

Tutti i documenti raccolti sono stati analizzati per definire come procedere. Sono state poi assegnate diverse responsabilità all'interno delle funzioni dell'azienda, per adempiere al Regolamento.

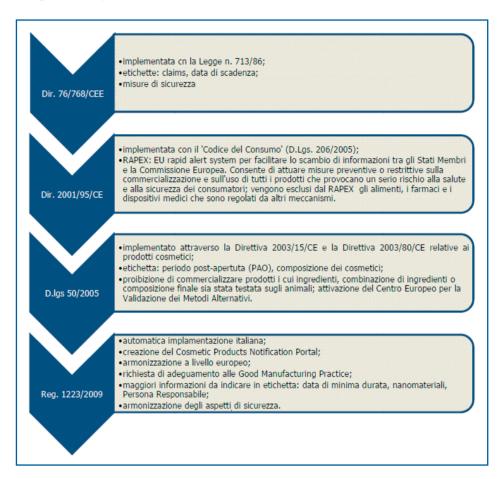
#### Condivisione delle informazioni

Sono stati coinvolti i diversi dipartimenti interessati a livello aziendale (Farmacovigilanza, Affari Regolatori e *Quality Assurance*) e organizzati incontri formativi. Le informazioni raccolte ed analizzate sono state condivise con lo scopo di creare un sistema di gestione degli effetti indesiderati dei prodotti cosmetici.

#### **Finalizzazione**

Successivamente, il dipartimento di Farmacovigilanza ha aggiornato e pubblicato la SOP che è stata quindi condivisa con le altre funzioni aziendali ed utilizzata per gestire la vigilanza sui prodotti cosmetici.

Figura 1 Schema normativo



#### Risultati

Di seguito viene mostrato il quadro normativo relativo alla gestione della sicurezza dei prodotti cosmetici previsto dalla direttiva 76/768/CEE e dal Regolamento n. 1223/2009.

Gestione della sicurezza prima di Reg. 1223/2009: Direttiva 76/768/CEE e sue modifiche

In Italia, la direttiva 76/768/CEE è stata attuata con la Legge 713/86.

L'articolo 7 della legge 713/86 afferma che ogni prodotto cosmetico deve essere fabbricato, manipolato, confezionato e venduto in modo tale da non causare danni alla salute umana se applicato in condizioni d'uso normale o ragionevolmente prevedibile, tenendo conto in particolare della presentazione del prodotto, dell'etichettatura, delle istruzioni d'uso e dell'imballaggio.

Secondo la Legge 713/86, l'Autorità Sanitaria deve svolgere un'attività di vigilanza ed ha il potere di svolgere indagini in modo autonomo, anche imponendo sanzioni in caso di eventuali irregolarità rilevate nel territorio di competenza.

La normativa prevede che, qualora i consumatori dovessero osservare effetti indesiderati connessi all'uso di un prodotto cosmetico, vi sia la possibilità di notificare l'effetto indesiderato in diversi modi.

Il consumatore può informare, ad esempio, il medico o il farmacista i quali forniranno all'assistito trattamenti correttivi opportuni. Tuttavia, questi professionisti sanitari

non hanno nessun obbligo di riportare gli effetti indesiderati da cosmetici all'Autorità Sanitaria. Ne consegue che, se un operatore sanitario non segnala a sua volta l'effetto indesiderato, questo verrà accantonato e non vi sarà alcuna possibilità di valutare correttamente la sicurezza del prodotto cosmetico.

Il consumatore ha in ogni caso la possibilità di effettuare la segnalazione direttamente al responsabile dell'immissione in commercio del prodotto, ruolo che può essere svolto dal fabbricante, dal suo mandatario, dal soggetto per conto della quale un prodotto cosmetico viene fabbricato o dall'importatore. Ad ogni modo, chi gestisce la segnalazione processerà le informazioni ed archivierà il rapporto. Ogni informazione gestita sarà a disposizione dell'Autorità Sanitaria, in qualsiasi momento, su richiesta.

Infine, un'altra opzione per il consumatore è quella di informare direttamente l'Autorità Sanitaria competente, che in Italia è rappresentata dal Ministero della Salute. Come si evince dalla Direttiva l'unico modo per dare seguito con certezza alle segnalazioni di effetti indesiderati da prodotti cosmetici è proprio attraverso la notifica all'Autorità Sanitaria competente.

Quando il Ministero della Salute riceve, dal consumatore o da un professionista sanitario, una segnalazione di un effetto indesiderato probabilmente correlato all'uso di un prodotto cosmetico regolarmente notificato, valuta la relazione causale tra l'effetto indesiderato e il prodotto cosmetico. Successivamente ricerca la presenza di altre segnalazioni relative allo stesso prodotto.

È possibile che il Ministero della Salute richieda ai Nuclei Antisofisticazione e Sanità (NAS) dei Carabinieri di raccogliere informazioni o un campione di prodotto per analizzarlo. L'intervento da parte dei NAS non deve essere preannunciato e la raccolta può avvenire dal distributore, dal fabbricante o anche dal consumatore o professionista sanitario.

Nel caso in cui l'evento non sia legato ad un'anomalia del prodotto, ma ad un uso errato, non indicato in etichetta o ad una particolare sensibilità degli utenti, l'Autorità Sanitaria processa le informazioni e archivia il report. Questo sarà a disposizione per ulteriori indagini sul caso e verrà aggiornato in caso di nuove informazioni relative al prodotto oggetto di segnalazione.

Al contrario, se l'evento avverso è imputabile alle caratteristiche del prodotto cosmetico o ad un suo difetto, l'Autorità Sanitaria richiede all'azienda di rivalutare la sicurezza del prodotto, analizzare i lotti di produzione o, qualora si rendesse necessario, di ritirare il prodotto dal mercato.

Come indicato nella direttiva, il primo passo per l'Autorità Sanitaria, al fine di valutare la sicurezza dei prodotti cosmetici, è stabilire un contatto con il responsabile dell'immissione sul mercato del prodotto cosmetico per ulteriori informazioni e chiarimenti. Il Ministero della Salute può anche richiedere un dossier con informazioni generiche e tutte le segnalazioni di effetti indesiderati raccolti su un determinato prodotto cosmetico.

Quindi, prima dell'attuazione del Reg. 1223/2009, il Ministero della Salute svolgeva il ruolo centrale nella notifica di effetti indesiderati, mentre i professionisti sanitari ed il consumatore hanno ricoperto un ruolo marginale nella gestione della sicurezza dei prodotti cosmetici. Tale procedura, pertanto, non garantiva la totale protezione dei consumatori.

#### Gestione della sicurezza con il Reg. 1223/2009

Come accennato in precedenza il Regolamento è stato introdotto con l'obiettivo di armonizzare la gestione della sicurezza dei prodotti cosmetici all'interno della Comunità Europea. Questa nuova normativa definisce una procedura più dettagliata e introduce definizioni più specifiche.

Il Regolamento fornisce una nuova classificazione degli effetti indesiderati, classificandoli in effetti indesiderabili (*Undesirable Effect*, UE) e effetti indesiderabili gravi (*Serious Undesirable Effect*, SUE).

Gli effetti indesiderabili includono gli effetti indesiderabili per la salute umana derivante dall'uso normale o ragionevolmente prevedibile di un prodotto cosmetico; mentre gli effetti indesiderabili gravi includono gli effetti indesiderati che soddisfano i seguenti criteri di gravità:

- incapacità funzionale temporanea o permanente
- disabilità
- ricovero
- anomalie congenite
- pericolo di vita
- morte.

In aggiunta a queste definizioni vengono specificate:

- le responsabilità di ciascun soggetto operante nell'industria cosmetica (persona responsabile/produttore/distributore/importatore);
- la corretta procedura operativa per la segnalazione di Autorità Sanitaria.

In particolare, il produttore è qualsiasi persona fisica o giuridica che produce e commercializza un prodotto cosmetico sotto il proprio nome o marchio; il distributore è qualsiasi persona fisica o giuridica nella catena di distribuzione, diversa dal fabbricante e dall'importatore, che rende un prodotto cosmetico disponibile sul mercato; l'importatore è una persona fisica o giuridica stabilita all'interno della Comunità Europea, che immette un prodotto cosmetico sul mercato europeo da un paese terzo.

#### PERSONA RESPONSABILE

Il Regolamento introduce il concetto ed il ruolo della "persona responsabile" (PR): un soggetto che garantisce la sicurezza del prodotto cosmetico. La PR deve essere una persona fisica o giuridica designata dalla azienda cosmetica risiedente nella Comunità Europea. Ciascun prodotto cosmetico deve avere necessariamente identificata una PR. La PR ha la responsabilità di garantire che ogni prodotto cosmetico immesso all'interno della Comunità Europea sia conforme al Regolamento; è garante della realizzazione e della gestione di tutta la documentazione relativa alla sicurezza del prodotto cosmetico. A seconda che il prodotto sia fabbricato o importato nella Comunità Europea, la PR può essere il fabbricante, l'importatore o una terza persona autorizzata (come il distributore).

Il Regolamento impone che il contatto (nome e indirizzo) della PR sia stampato sul confezionamento primario e secondario di ciascun prodotto di cui è responsabile. Nel caso in cui vengano indicati più indirizzi, quello in cui è prontamente accessibile la documentazione sulla sicurezza del prodotto (*Product Information File*, PIF) deve essere evidenziato.

#### SUE e UE

Il Regolamento impone una differenza tra gli UE e i SUE: in particolare l'articolo 23 prevede che ogni SUE venga notificato all'Autorità competente del paese in cui avviene l'evento avverso senza ritardo; in tal senso, le lineeguida europee indicano un periodo massimo di 20 giorni (calendario) per la segnalazione [3].

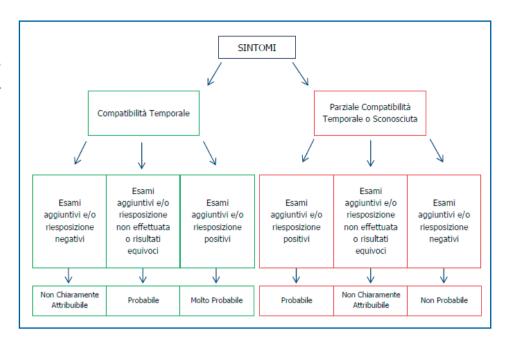
Le linee guida sono state redatte dalla Comunità Europea, in collaborazione con gli Stati membri e le aziende, in modo da facilitare l'implementazione dell'articolo 23 del Regolamento garantendo un'armonizzazione della segnalazione dei SUE.

Dal momento che solo gli effetti indesiderabili gravi devono essere notificati all'Autorità nazionale competente, la persona responsabile deve valutare se l'effetto indesiderabile possa essere considerato grave e se possa essere imputato ad un prodotto identificabile usato dal consumatore. Per questa ragione è necessaria una valutazione del nesso di causalità.

Le lineeguida proposte dalla Comunità Europea forniscono un metodo per effettuare tale valutazione (**Figura 2**). In particolare vengono stabiliti dei criteri che analizzino solo i dati raccolti sul singolo caso. Vengono considerati sia fattori temporali (sequenza temporale) che semiologici (sintomi, esami addizionali e riesposizione al prodotto cosmetico). Questi due fattori vengono poi combinati insieme in un albero decisionale – come mostrato di seguito – in modo da valutare la relazione causale, classificandola in: molto probabile, probabile, non chiaramente attribuibile, non probabile.

Se la persona responsabile dovesse ricevere informazioni aggiuntive relative all'effetto indesiderabile grave (follow-up), deve processarle allo stesso modo di quelle iniziali. Inoltre la persona responsabile deve mantenere costantemente aggiornato il dossier del prodotto (PIF) con tutte le informazioni relative agli effetti indesiderabili (gravi

Figura 2
Albero decisionale
per la valutazione del nesso
di causalità [modificato
da 'SUE reporting guidelines;
(3)]'

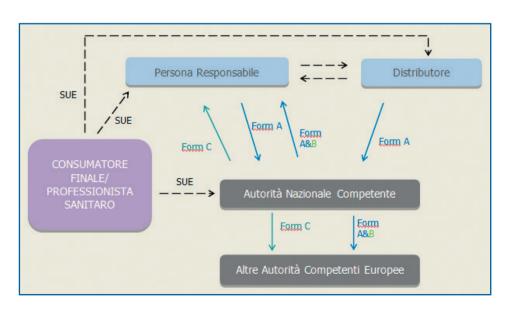


e non gravi). Il PIF deve essere a disposizione dell'Autorità Competente dello Stato Membro in cui si trova la persona responsabile o delle altre Autorità competenti che eventualmente lo richiedano. Ogni segnalazione di effetti indesiderabili gravi ricevuta da un'Autorità Competente deve essere notificata a tutti gli altri Stati Membri in cui il prodotto cosmetico è commercializzato.

Le linee guida comunitarie propongono tre moduli differenti per notificare i SUE (Figura 3 e Appendice 1).

- "SUE Form A": modulo usato dalla PR o dal distributore per notificare all'Autorità Competente della nazione in cui è avvenuto l'evento;
- "SUE Form B": modulo usato dall'Autorità Competente della Nazione in cui è avvenuto l'evento (allegato al SUE Form A) per informare le altre Autorità Competenti e/o la PR (se il modulo è inviato dal distributore);
- "SUE Form C": quando un SUE viene notificato all'Autorità Competente direttamente dal consumatore o dal professionista sanitario, l'Autorità Competente compila questo modulo per notificare l'evento alla persona responsabile e alle altre Autorità Competenti.

Figura 3
Diagramma per la
notificazione di SUE
attraverso i moduli forniti
dall'Autorità Competente



#### PRODUCT INFORMATION FILE

Il Regolamento introduce il concetto di 'Product Information File', un dossier che, a differenza del passato, dove veniva considerato solamente come un insieme di informazioni relative al prodotto cosmetico, ora include diverse informazioni aggiuntive relative alla sicurezza.

L'Articolo 11 definisce cosa deve essere indicato nel PIF ed in particolare esplicita maggiormente i contenuti e la struttura:

- 1. Una descrizione del prodotto cosmetico che permetta di associare il PIF al singolo e specifico prodotto cosmetico.
- 2. Tutte le informazioni relative alla sicurezza del prodotto cosmetico (inclusa una valutazione sulla sicurezza) devono essere riportate in una sezione dedicata definita "Cosmetic Product Safety Report".

Questa sezione è divisa in due parti:

- a Cosmetic Product Safety Information: questa include formulazione, caratteristiche fisico-chimiche, stabilità del prodotto cosmetico, caratteristiche microbiologiche, impurità, tracce, materiali di confezionamento, normali condizioni di utilizzo o quelle ragionevolmente prevedibili, esposizione al prodotto cosmetico, esposizione alle sostanze contenute, profilo tossicologico delle sostanze, effetti indesiderabili e effetti indesiderabili gravi.
- b Cosmetic Product Safety Assessment: questa include le conclusioni sulla valutazione della sicurezza del prodotto cosmetico, avvertenze presenti sul confezionamento e istruzioni d'uso, razionale della valutazione, profilo professionale del valutatore della sicurezza e approvazione della parte B.
- 3. Una descrizione dei metodi di produzione e una dichiarazione di adeguamento alle *Good Manufacturing Practice*.
- 4. Prove degli effetti dichiarati per ogni prodotto cosmetico.

Il PIF deve essere redatto prima che il prodotto cosmetico venga commercializzato e va aggiornato ogni volta ci siano nuove informazioni sul prodotto. Il PIF deve essere tenuto dalla Persona Responsabile e accessibile da parte dell'Autorità competente per dieci anni dall'ultimo lotto prodotto.

#### Cosmetovigilanza: implementazione in un'azienda farmaceutica

In un'azienda farmaceutica che commercializza anche prodotti cosmetici, l'importanza della sicurezza di tali prodotti deve essere considerata allo stesso livello di quella dei farmaci, anche se i primi rappresentano solamente una piccola parte degli introiti dell'azienda.

#### PROCEDURA OPERATIVA CON IL REG. 1223/2009

Con l'imminente entrata in vigore del Regolamento, i differenti dipartimenti coinvolti all'interno dell'azienda, hanno iniziato l'implementazione di una nuova procedura per la gestione dei prodotti cosmetici.

Il primo passo pianificato è stato acquisire informazioni dettagliate, analizzando in profondità il nuovo Regolamento. Queste attività sono state effettuate dalle unità di Farmacovigilanza, Assicurazione della Qualità (QA) e Affari Regolatori (RA). In particolare hanno analizzato il Regolamento e partecipato a corsi formativi tra cui un corso sponsorizzato dal Ministero della Salute.

Sono state organizzate riunioni interne con lo scopo di condividere le informazioni raccolte; successivamente sono stati assegnati differenti compiti alle varie unità coinvolte.

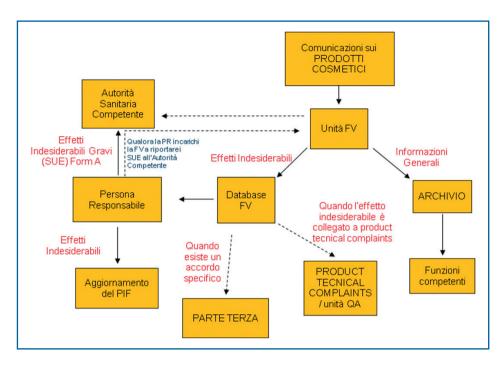
#### UNITÀ DI FARMACOVIGII ANZA

Un componente dell'unità di Farmacovigilanza (FV) aveva il compito di redigere una nuova versione della SOP che descrivesse un metodo univoco per la gestione degli eventi indesiderabili da prodotti cosmetici.

Così come per le altre SOP anche questa ha coinvolto ed è stata approvata dalle figure responsabili delle unità prima citate.

La nuova versione della SOP è stata quindi presentata a tutti i componenti dell'unità di FV in modo da garantire una gestione omogenea delle segnalazioni di effetti indesiderabili da prodotti cosmetici.

Figura 4
Gestione delle segnalazioni



Questa procedura si attiene strettamente al Regolamento fornendo un ruolo chiave alla Persona Responsabile. In accordo a questa SOP ogni informazione relativa agli effetti indesiderabili viene inviata alla Persona Responsabile incaricata al singolo prodotto. La PR (o un componente dell'unità di Farmacovigilanza) aggiorna il PIF con tutte le informazioni aggiuntive, relative agli effetti indesiderabili (gravi e non), notificandone

Il flusso per la gestione delle informazioni raccolte è mostrata nella Figura 4.

L'unità di FV aveva anche il compito di portare a conoscenza gli agenti di vendita circa gli obblighi e le responsabilità dell'azienda, indicati nel Regolamento.

È stato spiegato loro come operare in caso di segnalazioni di effetti indesiderabili, definendo la differenza tra gravi e non gravi. Infine, sono stati sollecitati ad avvisare tempestivamente l'unità di Farmacovigilanza in caso di problemi di sicurezza relativi ai prodotti cosmetici.

#### UNITÀ DEGLI AFFARI REGOLATORI

i gravi all'Autorità Competente.

L'unità degli Affari Regolatori ha fornito una lista dei prodotti cosmetici commercializzati o distribuiti in Italia e una lista delle PR per ogni prodotto.

Un componente dell'unità RA, per adempiere al Regolamento (Art. 13), ha notificato attraverso il *Cosmetic Products Notification Portal* (CPNP) i prodotti commercializzati per cui l'azienda funge da PR.

Le seguenti informazioni sono state notificate sul CPNP:

- categoria del prodotto cosmetico, nome commerciale del prodotto all'interno della Comunità Europea per garantirne l'identificazione, etichetta (*artwork*);
- Stati Membri in cui il prodotto è commercializzato;
- nome e indirizzo della PR, sede in cui il PIF è accessibile.

#### UNITÀ DI ASSICURAZIONE DELLA QUALITÀ

L'unità di assicurazione della qualità aveva il compito di creare una e-room per condividere le informazioni e renderle accessibili ai diversi dipartimenti coinvolti. Nella e-room è presente la lista dei prodotti cosmetici venduti in Italia. Per ogni prodotto viene definito:

- la Persona Responsabile;
- la data di inizio commercializzazione;
- lo stato di commercializzazione;
- la data di fine commercializzazione;
- il sito produttivo.

Questa piattaforma deve essere mantenuta aggiornata in modo da permettere a tutte le Unità di avere a disposizione sempre informazioni corrette su tutti i prodotti.

Il ruolo del QA non è cambiato con il Regolamento, considerando che questa unità ha lo scopo di gestire le segnalazioni di *product tecnical complaints* e di informare il sito produttivo che investiga sul caso, come già intrinseco nelle proprie funzioni aziendali. Una volta ricevuto il report investigativo, il QA informa il consumatore di eventuali problemi riscontrati.

#### **Discussione**

Come si vedrà di seguito, il Regolamento favorisce i consumatori, i professionisti sanitari, gli Stati Membri e le aziende.

#### Consumatori

Grazie al Regolamento, i consumatori hanno per la prima volta la possibilità di conoscere le caratteristiche dei prodotti cosmetici che usano o acquistano, sia per quanto riguarda la composizione che la sicurezza. Infatti il Regolamento prevede che la PR renda facilmente accessibili ai consumatori, attraverso mezzi appropriati, le informazioni relative agli effetti indesiderabili (gravi e non gravi), alla composizione, all'etichettatura ed al confezionamento.

Il consumatore viene inoltre coinvolto nelle questioni di sicurezza dei prodotti cosmetici attraverso la segnalazione diretta degli effetti indesiderabili.

Con l'implementazione del Regolamento i consumatori hanno la certezza di usare un prodotto la cui sicurezza viene costantemente monitorata, con le risultanze di tale attività rese disponibili in piena trasparenza.

Inoltre quando un consumatore acquista un prodotto cosmetico, ha la ragionevole certezza che questo sia sicuro e che l'azienda e/o le autorità competenti gestiranno, senza indugio, eventuali problemi riscontrati.

La creazione di una rete di informazioni chiara e adeguata consentirà ai consumatori di sentirsi più sicuri e consapevoli del valore dei prodotti cosmetici, con maggior sod-disfazione nell'acquisto degli stessi.

L'aumento della trasparenza sulla sicurezza dei prodotti cosmetici e la futura disponibilità di informazioni miglioreranno la consapevolezza e la fiducia dei consumatori e dei professionisti sanitari.

#### Professionisti sanitari

Per i professionisti sanitari costituisce una sicurezza prescrivere, consigliare, usare o vendere, prodotti conosciuti, di aziende in linea con la normativa vigente. La conoscenza dettagliata delle caratteristiche di un prodotto cosmetico (incluse le informazioni sulla sicurezza) supporta la loro attività professionale e/o commerciale.

Il Regolamento permette loro di essere maggiormente coinvolti nella gestione della sicurezza dei prodotti (raccolta e comunicazione degli effetti indesiderabili gravi e non gravi) e di avere accesso ad alcune delle informazioni raccolte nel PIF, così da poter operare con massima professionalità e trasparenza.

#### Stati Membri

Il Regolamento incoraggia una stretta cooperazione tra gli Stati Membri. Ad esempio, su richiesta e con le opportune motivazioni, le Autorità Sanitarie degli Stati Membri possono richiedere ad un'altra Autorità Sanitaria Europea di trasmettere il PIF con la possibilità di verificarne le informazioni contenute.

Inoltre, poiché in caso di effetti indesiderabili gravi, l'Autorità Competente in cui si è verificato l'evento deve immediatamente comunicarlo alle altre Autorità Sanitarie degli Stati Membri, tutte quante saranno informate e potranno effettuare le opportune verifiche sulla sicurezza del prodotto, apportando eventuali misure correttive.

Di conseguenza, il medesimo livello di sicurezza dei prodotti cosmetici è garantito a tutti i consumatori in tutte le nazioni dell'Europa.

È però importante che le Autorità Sanitarie incoraggino i consumatori, i professionisti sanitari e i centri antiveleno a segnalare gli effetti indesiderabili all'Autorità Competente o alla Persona Responsabile.

#### **Aziende**

Il rispetto del Regolamento permette al produttore o al distributore di gestire in modo professionale tutti i problemi di sicurezza che si verificano durante il ciclo di vita del prodotto.

Vengono poi fornite informazioni chiare sulle figure che devono essere coinvolte dando specifiche istruzioni sui ruoli e su come agire in caso di problemi di sicurezza, in modo da facilitare la gestione delle segnalazioni.

Sicuramente aumenterà la sicurezza dei prodotti cosmetici o, qualora questa sia già ai massimi livelli, ne aumenterà la percezione da parte dei consumatori, dei professionisti sanitari e delle Autorità Sanitarie. La presenza di una legge chiara e precisa permette all'azienda di operare in modo definito e trasparente e di risultare pertanto adempiente, anche in caso di *audit* o ispezioni.

Nel momento in cui un'azienda dispone di una buona gestione interna, inevitabilmente, i propri prodotti avranno un migliore impatto sui consumatori: se un prodotto viene gestito in maggior sicurezza i vantaggi competitivi dell'azienda aumenteranno così come, si è visto poc'anzi, i benefici per i consumatori.

La finalizzazione della nuova SOP rappresenta l'indicatore dell'implementazione del Regolamento. La nuova SOP è stata pubblicata e attuata con successo all'interno dell'azienda.

Un esempio pratico di gestione di una segnalazione viene qui di seguito riportato, per evidenziare la *compliance* dell'azienda, a seguito dell'attuazione del Regolamento.

Un farmacista ha segnalato alla filiale italiana dell'azienda un effetto indesiderabile (non grave) avvenuto in Italia; l'unità di Farmacovigilanza ha seguito le istruzioni indicate nella SOP per quanto riguarda gli UE. Le informazioni raccolte sono state processate, analizzate e archiviate; la persona responsabile in carica è stata informata con il conseguente aggiornamento del PIF.

Pertanto l'applicazione della SOP non ha creato problemi ma ha invece permesso all'azienda di agire in modo idoneo e tempestivo in caso di problemi relativi alla sicurezza dei prodotti cosmetici.

Ciò è stato possibile per diverse ragioni ed in particolare perché:

- l'azienda possiede una struttura salda e vasta che le ha permesso di adeguarsi facilmente al nuovo Regolamento rendendo l'implementazione accurata e idonea;
- l'azienda aveva già a disposizione un sistema di gestione degli effetti indesiderabili da cosmetici poiché, come mostrato nella **Tabella 1**, l'unità di Farmacovigilanza processa anche le informazioni relative ad altri prodotti (farmaci, dispositivi medici, integratori alimentari);
- il quadro regolatorio è strutturato e completo, permettendo di creare facilmente un sistema di segnalazione definito.

Tabella 1 Segnalazione di eventi avversi in Italia e armonizzazione a livello Europeo

SEGNALAZIONE DEGLI EVENTI AVVERSI	FARMACI	DISPOSITIVI MEDICI	INTEGRATORI ALIMENTARI	PRODOTTI COSMETICI
A CHI	AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco)	MINISTERO DELLA SALUTE	ISTITUTO SUPERIORE di SANITÀ	MINISTERO DELLA SALUTE
<b>QUANDO</b> Calendardays (cd)	casi gravi in 15 cd casi non gravi in 90 cd	report iniziale: immediatamente o entro 10 cd report finale: entro 30 cd o in 60 cd se viene inviato un report intermedio nei primi 30cd	Non ci sono tempistiche definite, è su base volontaria	Immediatamente o entro 20 cd
COSA	Tutte le ADR	Incidenti	Tutte le sospette reazioni avverse	Gli effetti indesiderabili gravi (SUE)
EUROPA	Armonizzato	Armonizzato	Non Armonizzato	Armonizzato

È chiaro quindi come l'azienda fosse già parzialmente adempiente al Regolamento prima che lo stesso entrasse in vigore; la riorganizzazione del lavoro non ha richiesto molti cambiamenti.

#### Conclusioni

In conclusione è stato possibile constatare che l'azienda operava già in modo definito, sebbene la gestione delle informazioni avvenisse solo all'interno dell'azienda, archiviando le informazioni senza informare le Autorità Competenti.

Il Regolamento e il conseguente aggiornamento delle procedure ha permesso all'azienda di operare con maggiore trasparenza e più attivamente nella gestione della sicurezza dei prodotti cosmetici, andando verso un livello superiore di gestione (approccio 2.0). L'armonizzazione riguarda non solo le Autorità Sanitarie, ma le aziende stesse. Infatti un sistema di gestione adatto è garantito dalla collaborazione tra le diverse unità aziendali che condividono le informazioni e le attività senza sottovalutare l'importanza della sicurezza di questi prodotti.

Si ringrazia per la collaborazione Roberto Monteverdi, PhV Safety Officer, Sanofi-Aventis SpA

### **Bibliografia**

[1] Normativa sui prodotti cosmetici:

http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/documents/directive/index\_en.htm. Ultimo accesso luglio 2013.

http://europa.eu/legislation\_summaries/consumers/product\_labelling\_and\_packaging/I21191\_en.htm. Ultimo accesso luglio 2013.

http://europa.eu/legislation\_summaries/institutional\_affairs/decisionmaking\_process/l14522\_it.htm. Ultimo accesso luglio 2013.

http://www.european-cosmetics.info/en/. Ultimo accesso luglio 2013.

http://ec.europa.eu/enterprise/policies/european-standards/harmonisedstandards/cosmeticproducts/index\_en.htm. Ultimo accesso luglio 2013. http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/regulatory-framework/index\_en.htm. Ultimo accesso luglio 2013.

[2] Ministero della Salute:

http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\_4.jsp?lingua=italiano&tema=Dispositivi medici e altriprodotti&area=cosmetici. Ultimo accesso luglio 2013.

http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\_6.jsp?lingua=italiano&id=148&area=cosmetici&menu=vigilanza. Ultimo accesso luglio 2013.

http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4\_5\_2\_3.jsp?lingua=italiano&label=dedN&id=866&dir=dirDisN&dirp=dippoN&menu=organizzazio ne. Ultimo accesso luglio 2013

[3] SUE reporting guidelines:

http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/pdf/sue\_reporting\_guidelines\_en.pdf. Ultimo accesso luglio 2013.

#### Siti internet consultati:

FDA:

http://www.fda.gov/Cosmetics/default.htm. Ultimo accesso luglio 2013.

RAPEX:

http://ec.europa.eu/consumers/safety/rapex/alerts/main/index.cfm?event=main.listNotifications&CFID=2524486&CFTOKEN=69552022&jsesionid=0900b9c2c89b24ce1460777439147e5c5125. Ultimo accesso luglio 2013.

Differenza tra CE tra UE:

http://www.consilium.europa.eu/contacts/faq?lang=it&faqid=79264. Ultimo accesso ottobre 2013.

Linee guida:

https://www.cosmeticseurope.eu/. Ultimo accesso luglio 2013.

https://www.cosmeticseurope.eu/publications-cosmetics-europeassociation/guidelines.html. Ultimo accesso luglio 2013.

http://www.abc-cosmetici.it/. Ultimo accesso luglio 2013.

Altro

http://www.european-cosmetics.info. Ultimo accesso luglio 2013.

http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/images/cosmetics-infographic.jpg. Ultimo accesso luglio2013.

http://www.farmacovigilanza.org/. Ultimo accesso luglio 2013.

## Appendice 1

# SUE FORM A: NOTIFICATION OF SUE BY RESPONSIBLE PERSON OR DISTRIBUTOR TO COMPETENT AUTHORITY

(according to Article 23 of Regulation (EC) No 1223/2009 on cosmetic products)

1) Case report	2) Company			
Company report number:	☐ Distributor ☐ Responsible person			
Type of the report:	Company name:			
☐ Initial ☐ Follow-up ☐ Final	Address and local contact details:			
Date received by company: dd/mm/yyyy	Address and local contact details.			
Sending date to Competent Authority: dd/mm/yyyy				
3) Seriousness criteria				
Temporary or permanent functional incapacity	☐ Congenital anomalies ☐ Immediate vital risk			
☐ Disability ☐ Hospitalization	☐ Immediate vital risk ☐ Death			
4) Primary reporter	5) End user			
Consumer	Code:			
Health professional	Age (at time of SUE): Date of birth: yyyy			
Other (specify):	Sex:   Female   Male   Unknown			
Has the reported information been confirmed by a medical				
professional : Yes No	Country of residence:			
6) Suspected product	7) Description of serious undesirable effect (SUE)			
a) Full name of suspected product	a) Type of effect			
	-Country of occurrence:			
Company:	-Date of onset: dd/mm/yyyy			
Category of product:	-Time from the beginning of use to onset of first symptoms: (minutes/ hours/days/months)			
Batch number:				
Notification number:	-Time from last use to onset of first symptoms:			
	(minutes/ hours/days/months)			
b) Use of product	-Reported signs/ symptoms:			
Date of first ever use: dd/mm/yyyy				
Frequency of use: times per (day/week/month/year)				
Professional use: Yes No	-Reported diagnosis (if any):			
Application site(s):				
Product use stopped :	b) Location of SUE Skin, area(s) concerned:			
Yes No N/A Unknown	Scalp Hair Eyes Teeth Nails			
Date of stopping the product use: dd/mm/yyyy	Lips			
c) Re-exposure to the suspected product	☐ Mucosae, specify:			
	Others, specify:			
Positive Negative Not performed Unknown	SUE in area of product application			
d) Other connected connection and doubt connection that the	CITE and of some of conduct confined			
d) Other suspected cosmetic products used concomitantly:	SUE out of area of product application			
Complementary information can be attached to the decompact included in				
Complementary information can be attached to the document /related in the narrative				
8) Outcome of SUE(s)				
Recovered If recovered, specify the time for recovering:				
☐ Improving ☐ Aftereffects (sequalae) ☐ On	going Unknown			
□ Other:				
ı <del>—</del>				

9) Relevant underlying conditions					
Yes No If yes, specify:					
Additional concurrent use of other products (drugs, food	supplements	i,):			
10) Relevant medical information / history					
Allergic diseases, specify: If tests previously p	erformed, sp	pecify the type and resu	ults:		
Cutaneous diseases, specify: Other relevant underlying disease(s):					
Skin specificities including phototype:					
Others (example: specific climatic conditions or specific e	exposure):				
11) Case management					
a) <u>Treatment(s) of SUE</u>					
Drug prescription: Name of product (INN)		Dose	Duration		
b) Other measure(s):					
Duration / complementary details:					
c) Seriousness of undesirable effect					
c-1) Functional incapacity (if applicable)					
Description:					
If temporary, specify the duration:					
Expert evaluation available	Medic	al certificate available			
Corrective treatment of the functional incapacity:					
c-2) <u>Disability</u> (if applicable), specify the %:					
Description:					
Expert evaluation available Medical certificate available					
c-3) Hospitalization (if applicable):					
Duration of hospitalization: Hospital address:					
Corrective treatment received during the hospitalization:					
Drug prescription: Name of product (INN) Dose Duration					
brug prescriptori. Harrie or product (1984)		5050	Daration		
Treatment /measure taken after hospitalization:					
c-4) Congenital anomalies (if applicable):					
Detected during pregnancy Expert evaluation available					
Detected after delivery					
c-5) Immediate vital risk (if applicable): Treatment and specific measures:					
c-6) Death (if applicable):					
Date: dd/mm/yyyy Diagnosis: Medical certificate available					

12) Complementary investigations			
Yes No If yes , specify:			
☐ Allergic testing :			
Skin test(s) performed with the suspected cosmetic product(s):			
Product(s) tested Method(s) used Readings on Results			
Skin test(s) performed with the substances (if available, attach the complete results to this form)			
Other results of allergic testing:			
Other additional investigation(s) (specify, including results):			
13 ) Summary from Responsible Person or Distributor			
a) Narrative			
b) Follow-up			
ey, enem ap			
Specify Competent Authority case identification number (if available):			
c) Causality assessment			
☐ Very likely ☐ Likely ☐ Not clearly attributable ☐ Unlikely ☐ Excluded ☐ Unassessable			
d) Management			
Has this SUE already been submitted to a Competent Authority?: Yes No Unknown If yes, to which Competent Authority was it reported?:			
n yes, a union competent nation, mas in epones.			
e) Corrective actions			
Yes No If yes , specify :			
f) Comments (please state number of attachments, if any):			

Version: 22 February 2011

# SUE FORM B: TRANSMISSION OF SUE BY COMPETENT AUTHORITY TO OTHER COMPETENT AUTHORITIES AND RESPONSIBLE PERSON

(according to Article 23 of Regulation (EC) No 1223/2009 on cosmetic products)

1) <u>Case report</u>				
Competent Authority case is	dentification number:			
Report type: Initial	Follow-up		Final 🗌	
Date received by Competer	nt Authority: / /			
Sending date to the other C	ompetent Authorities/Respo	onsible Persor	n: /	I
2) Competent Authority				
Member State:				
Competent Authority name:				
Address and local contact d	letails:			
3) Suspected product				
Full name:				
Company:				
Notification number:				
4) Competent Authority su	<u>mmarv</u>			
a) Narrative				
b) Follow-up				
-,				
c) Responsible Person ca	usality assessment			
	☐ Not clearly attributable	□ Helikely	Excluded	Unassessable
	Not clearly autibutable	☐ Offlikely	Excluded	Onassessable
d) Competent Authority ca				п
☐ Very likely ☐ Likely	Not clearly attributable	Unlikely	Excluded	Unassessable
e) Corrective actions				
Yes No	If yes , specify :			
f) Comments				
ij Collineits				
5) Annexes				
[] form A		[] other:		

## SUE FORM C: TRANSMISSION BY A COMPETENT AUTHORITY OF SUE REPORTED BY HEALTH PROFESSIONALS OR END USERS TO OTHER COMPETENT AUTHORITIES AND RESPONSIBLE PERSON

(according to Article 23 of Regulation (EC) No 1223/2009 on cosmetic products)

1) Case report	2) Competent Authority		
Competent Authority Case Identification Number:	Member State:		
Type of the report:  ☐ Initial ☐ Follow-up ☐ Final	Competent Authority name:		
Date received by Competent Authority: dd/mm/yyyy	Address and local contact details:		
Sending date to responsible person and other Competent			
Authorities: dd/mm/yyyy			
3) Seriousness criteria			
□ Temporary or permanent functional incapacity     □ Disability     □ Hospitalization	☐ Congenital anomalies ☐ Immediate vital risk ☐ Death		
4) Primary reporter	5) End user		
☐ Consumer	Code:		
☐ Health professional	And delices of SUED		
☐ Other (specify):	Age (at time of SUE): Date of birth: yyyy		
Has the reported information been confirmed by a medical	Sex: Female Male Unknown		
professional: Ye No	Country of residence:		
6) Suspected product	7) Description of serious undesirable effect (SUE)		
a) Full name of suspected product	a) Type of effect		
	-Country of occurrence:		
Company:	-Date of onset: dd/mm/yyyy		
Category of Product:	-Time from the beginning of use to onset of first symptoms:		
Batch number:	(minutes/ hours/days/months)		
Notification number:	-Time from last use to onset of first symptoms:		
h) He of product	(minutes/ hours/days/months)		
b) Use of product  Date of first ever use: dd/mm/yyyy	-Reported signs/ symptoms:		
****			
Frequency of use: times per (day/week/month/year) Professional use:	-Reported diagnosis (if any):		
Application site(s):	reported diagnosis (ii dily).		
Product use stopped :	b) Location of the (SUE)		
☐ Yes ☐ No ☐ Unknown ☐ N/A	Skin, area(s) concerned :		
Date of stopping the product use: dd/mm/yyyy	Scalp Hair Eyes Teeth Nails		
	Lips		
c) Re-exposure to the suspected product	☐ Mucosae, specify: ☐ Others, specify:		
☐ Positive ☐ Negative ☐ Unknown ☐ Not performed	Guera, specify.		
	SUE in area of product application		
d) Other suspected cosmetic products used concomitantly:	SUE out of area of product application		
Complementary Information can be attached to the document /related in			
8) Outcome of SUE(s)			
l ·	specify the time for recovering:		
Improving Aftereffects (sequalae) On	going Unknown		

☐ Other:				
9) Relevant underlying conditions				
Yes No If yes, specify: Relevant treatment(s): Additional concurrent use of other products (drugs, food supplements,):				
10) Relevant medical information / history				
	arformari or	pecify the type and res	alfo-	
Tresta previously pa	errormeu, ap	really the type and real	ano.	
Cutaneous diseases, specify:  Other relevant underlying disease(s):				
Skin specificities including phototype:				
Others (example: specific climatic conditions or specific e	exposure):			
11) Case management				
a) <u>Treatment(s) of the SUE</u>				
Drug prescription: Name of product (INN)		Dose	Duration	
b) Other measure(s):				
Duration / complementary details:				
c) Seriousness of undesirable effect				
c-1) <u>Functional incapacity</u> (if applicable) Description:				
☐ If temporary, specify the duration: ☐ Expert evaluation available ☐ Corrective treatment of the functional incapacity: ☐ Medical certificate available				
c-2 <u>) Disability</u> (if applicable), specify the %: Description:				
☐ Expert evaluation available ☐ Medical certificate available				
c-3) Hospitalization (if applicable):				
Duration of hospitalization:				
Corrective treatment received during the hospitalization:				
Drug prescription: Name of product (INN)		Dose	Duration	
Treatment /measure taken after hospitalization:				
c-4) Congenital anomalies (if applicable) :				
☐ Detected during pregnancy ☐ Expert evaluation available				
☐ Detected after delivery				
c-5) <u>Immediate vital risk</u> (if applicable): Treatment and specific measures:				
c-6) <u>Death</u> (if applicable):				

Date: dd/mm/yyyy	Date: dd/mm/yyyy Diagnosis: Medical certificate available			
12) Complementary inve				
☐ Yes ☐ No	If yes , specify :			
Allergic testing :				
☐ Skin test	(s) performed with the suspect	ed cosmetic pro	duct(s):	
Product(s) tested	Method(s) used	Readings on	F	lesults
Skin tes	t(s) performed with the substar	nces (if available	, attach the comple	te results to this form)
Other results of allergi	c testing:			
Other additional invest	igation(s) (specify, including re	sults):		
13 ) Competent Authorit	y summary			
a) Narrative				
b) Follow-up				
c) Responsible Person	causality assessment:			
☐ Very likely ☐ Like	ly Not clearly attributable	e Unlikely	Excluded	Unassessable
l very meny like	iy rvot occurry attributable	ormaciy		Onussessable
	Б			
d) Competent Authority			П	П.,
Very likely Like	ly Not clearly attributable	e Unlikely	Excluded	Unassessable
e) Management				
Has this case already been sent by the Responsible Person?: Yes No Unknown				
Sending date:				
f) Corrective actions				
Yes □ No	If yes , specify :			
	n yea , apeuny .			
g) Comments (please state number of attachments, if any):				