

Il ruolo dei Centri di Riferimento Regionale per la farmacovigilanza: l'esperienza della Campania

Annalisa Capuano¹ *, Mariapina Gallo¹, Concetta Rafaniello¹,
Margherita De Florio², Francesco Fiorentino³, Francesco Rossi¹

¹ Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia di Rilevanza Regionale **, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Facoltà di Medicina e Chirurgia, Seconda Università degli Studi di Napoli

² Dirigente Settore Farmaceutico dell'Assessorato alla Sanità della Regione Campania

³ Referente per la Farmacovigilanza presso il Settore Farmaceutico dell'Assessorato alla Sanità della Regione Campania

PAROLE CHIAVE

Farmacovigilanza
Reazioni avverse a farmaci
Centri di Riferimento Regionale
Nesso di causalità

Sommario

La farmacovigilanza è la disciplina che si occupa di valutare il rapporto beneficio/rischio di sostanze impiegate nell'uomo a scopo terapeutico o diagnostico. La segnalazione spontanea delle sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini rappresenta uno strumento fondamentale per l'attività di farmacovigilanza. Si tratta, infatti, di un sistema semplice ed economico per l'identificazione precoce di segnali di allerta, relativi alla tossicità di farmaci, che non possono essere evidenziati nel corso degli studi premarketing. Per migliorare il sistema di segnalazione spontanea si è avvertita l'esigenza di una stretta collaborazione, da parte delle Regioni, con il sistema nazionale di farmacovigilanza. Pertanto, il D. Lgs 95/2003 ha previsto che ogni singola Regione possa avvalersi di Centri di Riferimento Regionale per la farmacovigilanza (CRR), cui sono affidati specifici compiti, tra i quali: il controllo della codifica della segnalazione di ADR e della qualità del dato, il supporto alle strutture sanitarie per la codifica e l'elaborazione dell'informazione di ritorno. In Campania, in attuazione del D. Lgs 95/2003, è stato attivato il Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia di Rilevanza Regionale, con Delibera n. 2530 del 6 agosto 2003. Il Centro, nato dalla collaborazione tra il Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli" della Seconda Università degli Studi di Napoli, e il Settore Farmaceutico, Assessorato alla Sanità della Regione Campania, svolge molteplici compiti nell'ambito dei programmi del Servizio Sanitario Regionale.

La costante attività di formazione, svolta dai CRR, consente ai medici operanti nelle strutture sanitarie pubbliche e private l'acquisizione di maggiori competenze gestionali, valutative e organizzative, tali da poter divenire riferimenti costanti, all'interno delle strutture in cui operano, nel campo della farmacovigilanza. Il CRR rappresenta, pertanto, un insostituibile e utile mezzo per stimolare l'attività di segnalazione delle ADR, in quanto solo un costante monitoraggio e una pronta segnalazione possono favorire una migliore conoscenza dei farmaci che utilizziamo e la valutazione dell'impatto globale sulla popolazione.

In conclusione, i CRR per la farmacovigilanza distribuiti sul territorio nazionale, compreso anche quello attivo in Campania, possono rappresentare punti di riferimento nel nostro Paese per tutti i prodotti chimici utilizzati come farmaci, fitoterapici e cosmetici, allo scopo di garantire una maggiore sicurezza per il cittadino.

* Corrispondenza:

Annalisa Capuano, Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia di Rilevanza Regionale, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Facoltà di Medicina e Chirurgia, Seconda Università degli Studi di Napoli, via Costantinopoli 16, 80138 Napoli, e-mail: farmacovigilanza@unina2.it

** Collaborano alle attività del Centro: dottoressa Barbara Rinaldi, dottoressa Giovanna Basilicata, dottoressa Carmen Ferrajolo, dottor Ranieri Formica, dottoressa Benedetta Ianniello, dottor Antonio Iripino, dottoressa Simona Potenza, dottoressa Simona Ruggiero.

Introduzione

La farmacovigilanza è la disciplina che si occupa di valutare il rapporto beneficio/rischio di sostanze impiegate nell'uomo a scopo terapeutico o diagnostico [1]. Tale disciplina comprende una serie di attività, finalizzate allo studio continuativo di tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e miranti ad assicurare, per tutti i farmaci in commercio, un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione. I dati riguardanti la sicurezza dei farmaci vengono forniti da differenti fonti: segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse (ADR), studi (caso-controllo, di coorte, metanalisi, record linkage), banche dati, registri, letteratura scientifica, rapporti inviati dalle aziende farmaceutiche ecc. [2].

Negli ultimi anni, a livello europeo, si è cercato di "armonizzare" le procedure di segnalazione delle ADR con leggi condivise dai diversi Stati membri, precisando anche ruoli e modalità operative. Questo processo evolutivo ha condotto alla definizione di un nuovo assetto della farmacovigilanza, concretizzatosi nella Direttiva Europea 2000/38/CE del 5 giugno 2000 che, in Italia, è stata recepita e formalizzata mediante il D. Lgs 95/2003 [3].

Elemento importante della normativa è costituito dalla riaffermazione della segnalazione spontanea delle sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini quale strumento fondamentale per l'attività di farmacovigilanza. Si tratta, infatti, di un sistema semplice ed economico per l'identificazione precoce di segnali di allerta, relativi alla tossicità di farmaci, che non possono essere evidenziati nel corso degli studi premarketing. La segnalazione spontanea è una comunicazione relativa all'insorgenza di un'ADR che si sospetta si sia verificata dopo l'assunzione di un farmaco o in seguito alla somministrazione di un vaccino. Il D. Lgs 95/2003 estende l'obbligo della segnalazione spontanea a tutti gli operatori sanitari (medici, farmacisti e infermieri). Tale normativa, inoltre, eliminando le sanzioni penali in caso di omissione della segnalazione, ha inteso rafforzare la valenza scientifica e culturale della segnalazione spontanea, che non deve più essere considerata alla pari di un semplice obbligo burocratico. È stata definita, altresì, la modalità di segnalazione delle sospette ADR; i medici e gli altri operatori sanitari, infatti, sono tenuti a segnalare:

- tutte le sospette ADR gravi o inattese a farmaci di cui vengono a conoscenza nello svolgimento della propria attività;
- tutte le ADR osservate in seguito all'uso di vaccini e di farmaci posti sotto monitoraggio intensivo e inclusi in elenchi aggiornati periodicamente.

La segnalazione spontanea viene comunicata e trasmessa ai responsabili di farmacovigilanza attraverso le seguenti modalità:

- i medici e gli altri operatori sanitari devono trasmettere le segnalazioni di sospetta ADR tramite l'apposita scheda, tempestivamente, al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza;
- i medici e gli altri operatori sanitari operanti in strutture sanitarie private devono trasmettere le segnalazioni al responsabile di farmacovigilanza dell'ASL competente per territorio, direttamente o tramite la direzione sanitaria.

I responsabili di farmacovigilanza verificano la completezza, la congruità e la precisione dei dati riportati nella scheda e provvedono all'inserimento della segnalazione nella banca dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Tale Rete, quindi, raccoglie tutte le segnalazioni spontanee di ADR a farmaci e vaccini e rappresenta un network tra l'Agenzia Italiana del Farmaco, le Regioni, le Aziende Sanitarie Locali, le Aziende Ospedaliere e gli Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) e le aziende farmaceutiche del territorio nazionale. La Rete Nazionale di Farmacovigilanza è, inoltre, in collegamento operativo con il sistema europeo di rilevazione delle sospette ADR, EudraVigilance, che raccoglie in un database europeo tutte le sospette ADR provenienti da ogni singolo Stato membro.

La segnalazione spontanea, in tale contesto normativo, si pone come principale strumento di farmacovigilanza. In Italia il fenomeno dell'under-reporting [4], rispetto al numero cospicuo delle persone trattate, delle prescrizioni mediche e del volume di utilizzazione dei farmaci, è di notevole rilievo; il numero di segnalazioni spontanee, infatti, risulta inferiore rispetto agli altri Paesi europei. L'Organizzazio-

La segnalazione spontanea è una comunicazione relativa all'insorgenza di un'ADR che si sospetta si sia verificata dopo l'assunzione di un farmaco o in seguito alla somministrazione di un vaccino.

ne Mondiale della Sanità (OMS) considera un sistema di farmacovigilanza sufficientemente sensibile a identificare reazioni gravi e inattese se il tasso di segnalazione è pari a 30 per 100.000 abitanti (300 per milione di abitanti) [5]. L'Italia, pur con i notevoli problemi relativi alle segnalazioni di ADR, ha mostrato, soprattutto negli ultimi anni, un incremento delle segnalazioni, per cui ci si augura che raggiunga in un prossimo futuro il gold standard indicato dall'OMS. Tale risultato è stato conseguito, invece, da altri Paesi europei, come Francia, Svezia, Gran Bretagna e Irlanda, in cui il sistema di farmacovigilanza è maggiormente sviluppato in confronto a quello italiano.

La normativa sulla farmacovigilanza ha favorito, inoltre, il potenziamento delle attività decentrate e del flusso informativo di ritorno, prendendo a modello i sistemi nazionali di Paesi, quali la Francia o il Regno Unito, che hanno ottenuto rilevanti successi in questo campo.

I Centri di Riferimento Regionale per la farmacovigilanza

Il D. Lgs 95/2003 ha previsto che ogni singola Regione possa avvalersi di Centri di Riferimento Regionale per la farmacovigilanza (CRR), cui sono affidati specifici compiti.

Per migliorare il sistema di segnalazione spontanea si è avvertita l'esigenza di una stretta collaborazione, da parte delle Regioni, con il sistema nazionale di farmacovigilanza.

Pertanto, il D. Lgs 95/2003 ha previsto che ogni singola Regione possa avvalersi di Centri di Riferimento Regionale per la farmacovigilanza (CRR), cui sono affidati specifici compiti quali: il controllo della codifica della segnalazione di ADR e della qualità del dato; il supporto alle strutture sanitarie per la codifica e l'elaborazione dell'informazione di ritorno; l'inserimento nel database ministeriale della segnalazione su richiesta, in caso di difficoltà della struttura; la partecipazione all'analisi dei segnali; la possibilità di intervento su richiesta per conto anche di altre Regioni; la valutazione del nesso di causalità; la formazione continua e la ricerca in tema di farmacovigilanza [3]. Molti Paesi europei condividono l'esperienza dei CRR per la farmacovigilanza. In Francia, in particolare, il sistema di farmacovigilanza è organizzato in una rete di centri, distribuita in maniera omogenea sul territorio, cui pervengono le segnalazioni. Anche in Spagna il sistema nazionale di farmacovigilanza è organizzato in 17 centri autonomi, che fanno riferimento all'Agenzia spagnola dei farmaci e prodotti sanitari [6].

Il Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia di Rilevanza Regionale della Campania

In Campania, in attuazione del D. Lgs 95/2003, è stato attivato il Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia di Rilevanza Regionale, con Delibera n. 2530 del 6 agosto 2003. Il Centro, nato dalla collaborazione tra il Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli" della Seconda Università degli Studi di Napoli, e il Settore Farmaceutico, Assessorato alla Sanità della Regione Campania, svolge molteplici compiti nell'ambito dei programmi del Servizio Sanitario Regionale.

Gli obiettivi del Centro sono i seguenti:

- promuovere lo sviluppo dell'attività di farmacovigilanza sull'intero territorio regionale coinvolgendo tutti i responsabili di farmacovigilanza di ASL, Aziende Ospedaliere e IRCCS;
- coinvolgere tutte le categorie professionali della sanità (per esempio medici di Medicina Generale, pediatri di libera scelta, infermieri, farmacisti, cittadini ecc.) nel sistema di farmacovigilanza regionale;
- migliorare le conoscenze dei medici e di tutti gli operatori sanitari relativamente alla tollerabilità dei farmaci;
- trasformare la segnalazione di una sospetta ADR in un momento di educazione personalizzata e continua sul rapporto beneficio/rischio dei farmaci;
- favorire l'appropriatezza delle prescrizioni dei farmaci nella Campania.

La realizzazione dei suddetti obiettivi sta consentendo, infatti, di ottenere una cre-

scita culturale sull'uso dei farmaci da parte di tutti gli operatori sanitari della Campania e, in particolare, una maggiore attenzione da parte dei medici nella prescrizione dei farmaci.

Attraverso la creazione di un portale telematico (<http://farmacovigilanzasun.unina2.it/>), il Centro ha reso possibile un collegamento diretto tra il Settore Farmaceutico della Regione Campania, la Seconda Università degli Studi di Napoli (Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli") e tutti i responsabili di farmacovigilanza della Campania, che con il loro contributo permettono il funzionamento del portale. Tale portale è organizzato in diverse sezioni, ciascuna dedicata a un'area di interesse specifico: farmacovigilanza, cosmetovigilanza e fitovigilanza.

Il portale telematico consente il reale funzionamento del Centro e lo svolgimento delle attività quotidiane di farmacovigilanza. Nel portale, infatti, vengono inseriti i dati, relativi alle segnalazioni di sospetta ADR, pervenuti al Centro. A ciascun responsabile di farmacovigilanza, inoltre, è stato fornito un proprio account per accedere a un'area riservata attraverso cui è possibile ricavare informazioni sulle segnalazioni di sospetta ADR riguardanti la propria struttura.

Il Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia di Rilevanza Regionale valuta e integra i dati pervenuti, attraverso i referenti della rete di farmacovigilanza regionale, da parte di medici (ospedalieri e territoriali) e operatori sanitari della Campania.

L'informazione di ritorno

L'informazione di ritorno assume altresì lo scopo di incoraggiare la segnalazione e consentire un'interazione e uno scambio bidirezionale di informazioni tra chi segnala e chi riceve la segnalazione.

Le segnalazioni di ADR ricevute dal Centro vengono valutate e confrontate con i dati provenienti dalla letteratura scientifica, nazionale e internazionale. Infine, sulla base delle evidenze scientifiche, viene elaborata un'informazione di ritorno da inviare ai referenti di farmacovigilanza, che a loro volta la inoltrano all'operatore sanitario che ha segnalato la sospetta ADR, creando in tal modo una reale correlazione e collaborazione tra il Centro Regionale e gli operatori del territorio campano.

L'informazione di ritorno è una risposta personalizzata e dettagliata, relativa al caso di sospetta ADR segnalata, volta ad aggiornare il segnalatore sui rischi documentati associati all'uso di quel farmaco.

In tale ottica l'informazione di ritorno assume altresì lo scopo di incoraggiare la segnalazione e consentire un'interazione e uno scambio bidirezionale di informazioni tra chi segnala e chi riceve la segnalazione; rappresenta, quindi, anche un metodo di approfondimento e arricchimento culturale. La sua importanza si fonda sulla concreta possibilità di generare quel flusso di informazioni indispensabile per qualsiasi efficiente sistema di farmacovigilanza.

L'informazione di ritorno è, in definitiva, uno strumento semplice e valido di feedback al segnalatore per fornire aggiornamenti e accrescere l'attenzione e la sensibilità del segnalatore stesso di fronte ai problemi di farmacovigilanza e più in generale nell'uso dei farmaci [7].

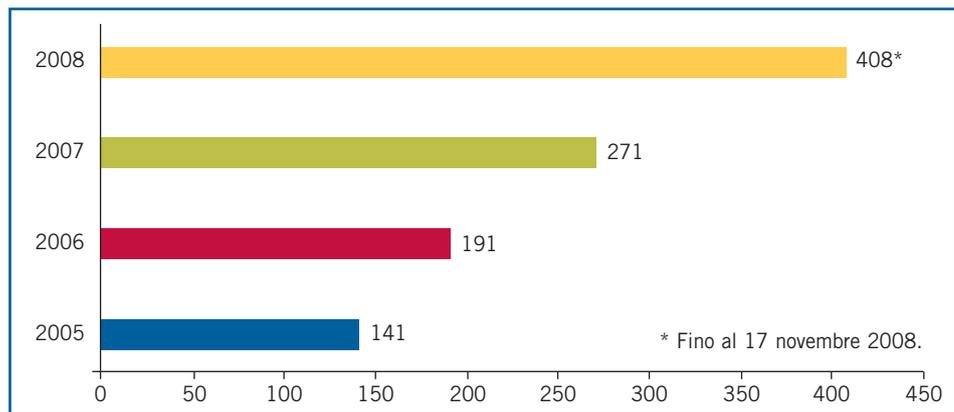
Le segnalazioni di ADR in Campania

La raccolta delle segnalazioni pervenute al Centro ha permesso di allestire un database delle segnalazioni di ADR della Campania, con l'obiettivo di raccogliere e valutare diverse segnalazioni, alcune anche di riscontro internazionale. Tale database permette:

- una veloce risoluzione di problemi pratici (per esempio, reperimento di una scheda);
- una rapida elaborazione di dati a fini statistici e di studio;
- un miglioramento della metodologia di lavoro.

L'analisi del database della Regione Campania evidenzia chiaramente che, negli ultimi anni, si è assistito a un netto aumento del numero delle segnalazioni di ADR. Infatti, l'analisi dei dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza mostra un trend positivo nel numero delle segnalazioni di ADR in Campania relativo al quadriennio 2005-2008 (Fig. 1) rispetto al trend negativo degli anni precedenti.

Figura 1
Numero di segnalazioni di reazioni avverse per anno in Campania



L'analisi dei dati di segnalazioni di sospette ADR pervenute al Centro nell'anno 2008 (fino al 17 novembre) ha rilevato, inoltre, che le classi di farmaci maggiormente coinvolte nell'insorgenza di sospette ADR comprendono i farmaci del sistema muscoloscheletrico, i farmaci antineoplastici e i farmaci del sistema nervoso (Fig. 2).

Tra le più significative segnalazioni di sospetta ADR pervenute si ricordano: la sindrome di Lyell manifestatasi in seguito all'uso di fenobarbital; lo shock anafilattico con exitus da cefaclor; l'edema polmonare acuto con exitus da oxaliplatino; l'anemia emolitica e piastrinopenia da PEG-interferone/ribavirina; la sindrome di Dress associata all'uso di salazopirina.

Valutazione del nesso di causalità

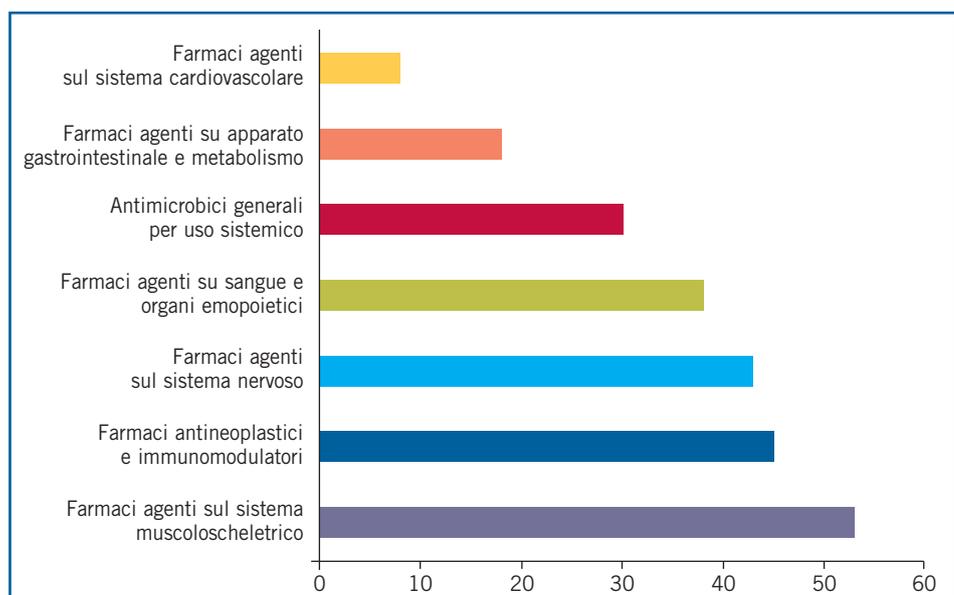
Una volta generata l'ipotesi della relazione fra un evento avverso e un farmaco, occorre indagare se vi sia una ragionevole probabilità che il farmaco abbia provocato detto evento.

Ai Centri di Rilevanza Regionale spetta anche il compito di valutazione del nesso di causalità secondo una procedura standard. Infatti, una volta generata l'ipotesi della relazione fra un evento avverso e un farmaco, occorre indagare se vi sia una ragionevole probabilità che il farmaco abbia provocato detto evento.

La valutazione del nesso di causalità:

- viene effettuata per tutte le segnalazioni spontanee gravi e/o inattese, a meno che un particolare problema di sicurezza richieda la revisione relativa a una specifica specialità medicinale;
- si basa su una combinazione di criteri riguardanti la causalità e la qualità dell'informazione, associando i dati disponibili;

Figura 2
Classi di farmaci principalmente coinvolti nell'insorgenza di reazioni avverse nell'anno 2008 in Campania



- viene effettuata seguendo l'algoritmo di Naranjo et al. [8] nel caso dei farmaci e l'algoritmo OMS per i vaccini [9].

Tali algoritmi sono rappresentati da una serie di domande cui, per ogni risposta, viene assegnato un punteggio prefissato. I vari punteggi contribuiscono a un valore cumulativo (somma), che viene successivamente trasferito in un parametro di causalità (per esempio certo, probabile, possibile, improbabile) [9].

La valutazione, inoltre, va effettuata entro 15 giorni dall'inserimento delle schede nel database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza sulla base delle informazioni ricavate dalla scheda di segnalazione.

Risultano, pertanto, indispensabili la sensibilizzazione e la formazione degli operatori sanitari al fine di raccogliere dati quanto più completi possibile e far comprendere al segnalatore che non è necessario, per effettuare una segnalazione di ADR, che sia stabilita una correlazione chiara e precisa tra l'evento osservato e il farmaco e/o il vaccino somministrato. Stabilire una correlazione di un qualsiasi evento con un farmaco e/o un vaccino, infatti, non è un'impresa semplice, specialmente se si tratta di eventi rari.

Le prospettive future per il Centro sono molteplici e rientrano nell'ottica di una continua stimolazione dell'attività di farmacovigilanza e farmacoepidemiologia in Campania, in quanto solo una costante attenzione alle ADR, una pronta segnalazione e un'analisi dell'uso dei farmaci possono aiutare a conoscere meglio i farmaci che si utilizzano, valutandone l'impatto globale sulla popolazione.

Ulteriori obiettivi riguardano la partecipazione e la promozione di programmi di farmacovigilanza a livello sia regionale sia nazionale, nonché la formazione di nuove figure professionali (per esempio infermieri) allo scopo di creare una "cultura" della segnalazione di sospette ADR fra tutti gli operatori sanitari, tanto da renderla una routine accettata e compresa.

Altro obiettivo è l'istituzione di un centro di informazione indipendente sui farmaci, con lo scopo di offrire agli addetti ai lavori (medici, farmacisti ecc.) e ai cittadini informazioni il più possibile complete, aggiornate e fondate sui principi della medicina basata sull'evidenza. Il centro di informazione indipendente sui farmaci potrà favorire, in tal modo, la continua sorveglianza sull'utilizzo, l'efficacia e la sicurezza dei medicinali, promuovendo l'appropriatezza prescrittiva, con le prevedibili ricadute sia sulla qualità delle prestazioni offerte ai pazienti sia sul piano della spesa.

Le prospettive future per il Centro sono molteplici e rientrano nell'ottica di una continua stimolazione dell'attività di farmacovigilanza e farmacoepidemiologia in Campania.

Conclusioni

L'aumento del numero di schede di segnalazione di sospette ADR a farmaci e vaccini, pervenute al Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia di Rilevanza Regionale nel quadriennio 2005-2008, e le attività, nel loro complesso, svolte da tale Centro nei pochi anni trascorsi dalla sua attivazione, nonché la collaborazione ricevuta da tutti gli operatori sanitari, evidenziano l'accresciuto interesse da parte del personale sanitario e dei cittadini nei confronti dell'attività di farmacovigilanza nella Campania.

Le segnalazioni spontanee di ADR costituiscono uno strumento di sorveglianza, relativamente al rapporto beneficio/rischio di un farmaco, tanto efficace quanto poco costoso. Purtroppo in Italia la farmacovigilanza, intesa come segnalazione spontanea di ADR, è poco praticata per una serie di motivi, che vedono in prima linea la scarsa formazione degli operatori sanitari coinvolti. In tale contesto risulta evidente il ruolo dei CRR come valido stimolo alla cultura clinica della segnalazione delle ADR. Lo stimolo alla segnalazione spontanea risulta indispensabile al fine di superare uno dei limiti di tale metodica che, come si è detto, è rappresentato dall'under-reporting, dovuto a una scarsa sensibilizzazione dei medici alla segnalazione, a una sottostima della dimensione del problema delle ADR, a una farmacovigilanza vissuta unicamente come adempimento burocratico.

L'attivazione dei CRR risulta ben integrata nel quadro del panorama nazionale e internazionale, in cui si spinge per lo sviluppo di un atteggiamento positivo nei riguardi della farmacovigilanza tra gli operatori sanitari, affinché la segnalazione del-

Solo un costante monitoraggio e una pronta segnalazione possono favorire una migliore conoscenza dei farmaci che utilizziamo e la valutazione dell'impatto globale sulla popolazione.

le ADR diventi una routine accettata e compresa e si possa raggiungere il gold standard indicato dall'OMS, che – come si è detto – per i Paesi con un buon sistema di rilevazione e con operatori sanitari attenti e preparati è di circa 300 segnalazioni di ADR per milione di abitanti ogni anno.

Il CRR rappresenta, pertanto, un insostituibile e utile mezzo per stimolare l'attività di segnalazione delle ADR, in quanto solo un costante monitoraggio e una pronta segnalazione possono favorire una migliore conoscenza dei farmaci che utilizziamo e la valutazione dell'impatto globale sulla popolazione. Inoltre, la costante attività di formazione, svolta dai CRR, consente ai medici operanti nelle strutture sanitarie pubbliche e private l'acquisizione di maggiori competenze gestionali, valutative e organizzative, tali da poter divenire riferimenti costanti, all'interno delle strutture in cui operano, nel campo della farmacovigilanza.

L'intera fase di raccolta, analisi e valutazione dei segnali di farmacovigilanza non raggiunge l'obiettivo di salvaguardia della salute pubblica se non è completata da una corretta divulgazione dei risultati. In quest'ottica i CRR si possono porre anche come fondamentale mezzo di diffusione di tali informazioni sia agli operatori sanitari sia ai cittadini, per far conoscere meglio i farmaci e creare una cultura del farmaco che induca una più appropriata utilizzazione.

In conclusione, i CRR per la farmacovigilanza distribuiti sul territorio nazionale, compreso anche quello attivo in Campania, possono rappresentare punti di riferimento nel nostro Paese per tutti i prodotti chimici utilizzati come farmaci, fitoterapici e cosmetici, allo scopo di garantire una maggiore sicurezza per il cittadino.

Bibliografia

- [1] Farmacovigilanza: definizione secondo l'Ufficio di Farmacovigilanza del Ministero della Salute. Marzo 2002.
- [2] Carné X, Arnaiz JA. Methodological and political issues in clinical pharmacology research by the year 2000. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;55(11-12):781-5.
- [3] D. Lgs 8 aprile 2003, n. 95, "Attuazione della Direttiva 2000/38/CE relativa alle specialità medicinali". *Gazzetta Ufficiale* n. 101, 3 maggio 2003.
- [4] Motola D, Vargiu A, Leone R, et al. Influence of regulatory measures on the rate of spontaneous adverse drug reaction reporting in Italy. *Drug Saf* 2008;31(7):609-16.
- [5] Edwards IR. Spontaneous reporting – of what? Clinical concerns about drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48(2):138-41.
- [6] Laporte JR, Capella D. The Spanish drug surveillance system. *Med Clin* 1994;103:335-6.
- [7] Cornelissen L, van Puijenbroek E, van Grootheest K. Expectations of general practitioners and specialist doctors regarding the feedback received after reporting an adverse drug reaction. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(1):76-81.
- [8] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):239-45.
- [9] Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF, Teixeira F. Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel, according to different levels of imputability. *J Clin Pharm Ther* 2003;28(2):137-43.